



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**KONYA ŞEHİR HASTANESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**KLİNİĞİMİZDE COVID-19 İLİŞKİLİ MULTİSİSTEMİK  
İNFLAMATUVAR SENDROM (MIS-C) TANISI İLE  
TAKİP EDİLEN ÇOCUKLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Muhammed Furkan ÇAKIR**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**KONYA / 2022**





**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**KONYA ŞEHİR HASTANESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**KLİNİĞİMİZDE COVID-19 İLİŞKİLİ MULTİSİSTEMİK  
İNFLAMATUVAR SENDROM (MIS-C) TANISI İLE  
TAKİP EDİLEN ÇOCUKLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Muhammed Furkan ÇAKIR**

**Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üyesi Cüneyt UĞUR**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**KONYA / 2022**

## TEŞEKKÜR

Tezimin planlaması, yürütülmesi ve yazımı aşamalarında destek ve yardımlarını esirgemeyen, değerli tez hocam Dr. Öğr. Üyesi Cüneyt Uğur’a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren; hiçbir zaman desteğini esirgemeyen ve bana katkılarından dolayı minnet duyduğum klinik eğitim sorumlumuz Dr. Öğr. Üyesi Zafer Bağcı’ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, kişisel ve mesleki gelişimime katkıda bulunan ve bana her daim yol gösteren kıymetli hocalarım Prof. Dr. Derya Arslan, Doç. Dr. Çelebi Kocaoğlu, Doç. Dr. Fatma Duksal, Doç. Dr. Muammer Büyükinan, Uzm. Dr. Beyza Özcan, Uzm. Dr. Melek Büyükeren, Uzm. Dr. Mustafa Soran, Uzm. Dr. Serkan Türkuçar, Uzm. Dr. Gül Yücel, Uzm. Dr. Neslihan Bilgin, Uzm. Dr. Hilal Keyik, Uzm. Dr. Banu Yılmaz, Uzm. Dr. Melih Timuçin Doğan’a,

Asistanlık sürecimin ilk iki yılını beraber geçirdiğim; kişisel ve mesleki gelişimime katkıda bulunan İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden tüm kıymetli hocalarıma ve yan dal asistanı doktorlara,

Beraber çalıştığımız ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmemde çok büyük emekleri ve fedakarlıkları olan; beni her zaman destekleyen kıymetli aileme,

Hiçbir zaman beni yalnız bırakmayan; her zaman tüm desteğiyle, ilgisiyle ve sevgisiyle yanımda olan sevgili eşim Fatma Nur’a teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Muhammed Furkan ÇAKIR**

**Konya, 2022**

# İÇİNDEKİLER

|                                                                        |     |
|------------------------------------------------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR.....                                                          | i   |
| İÇİNDEKİLER.....                                                       | ii  |
| SİMGELER ve KISALTMALAR.....                                           | iv  |
| TABLO LİSTESİ.....                                                     | v   |
| ÖZET.....                                                              | vii |
| ABSTRACT.....                                                          | ix  |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....                                                  | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                                 | 3   |
| 2.1. COVID-19.....                                                     | 3   |
| 2.1.1. Koronavirüsler.....                                             | 3   |
| 2.1.2. Epidemiyoloji.....                                              | 3   |
| 2.1.3. Klinik Bulgular.....                                            | 4   |
| 2.1.4. Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları.....                       | 5   |
| 2.1.5. Tanı.....                                                       | 6   |
| 2.1.6. Pediyatrik COVID-19.....                                        | 6   |
| 2.2. COVID-19 İLİŞKİLİ MULTİSİSTEMİK İNFLAMATUVAR SENDROM (MIS-C)..... | 9   |
| 2.2.1. Giriş.....                                                      | 9   |
| 2.2.2. Epidemiyoloji.....                                              | 9   |
| 2.2.3. Patofizyoloji.....                                              | 10  |
| 2.2.4. Klinik Bulgular.....                                            | 11  |

|                                                  |    |
|--------------------------------------------------|----|
| 2.2.5. Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları..... | 13 |
| 2.2.6. Tanı.....                                 | 14 |
| 2.2.7. Ayırıcı Tanı.....                         | 15 |
| 2.2.8. Tedavi.....                               | 16 |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM.....                          | 19 |
| 3.1. ARAŞTIRMANIN TANIMI.....                    | 19 |
| 3.2. DAHİL OLMA VE DIŞLAMA KRİTERLERİ.....       | 19 |
| 3.2.1. Dahil Olma Kriterleri.....                | 19 |
| 3.2.2. Dışlama Kriterleri.....                   | 20 |
| 3.3. HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....           | 20 |
| 3.4. HASTALARIN SINIFLANDIRILMASI.....           | 21 |
| 3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....                   | 21 |
| 4. BULGULAR.....                                 | 22 |
| 5. TARTIŞMA.....                                 | 35 |
| 6. SONUÇLAR.....                                 | 44 |
| 7. KAYNAKLAR.....                                | 46 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                   |                                                                                                       |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>2019-nCoV</b>  | : Novel Coronavirus 2019 (Yeni Koronavirüs 2019)                                                      |
| <b>ABD</b>        | : Amerika Birleşik Devletleri                                                                         |
| <b>ACE-2</b>      | : Angiotensin converting enzyme-2                                                                     |
| <b>ALT</b>        | : Alanin Aminotransferaz                                                                              |
| <b>aPTT</b>       | : Activated Partial Thromboplastin Time (Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı)                        |
| <b>AST</b>        | : Aspartat Aminotransferaz                                                                            |
| <b>BUN</b>        | : Blood Urea Nitrogen (Kan Üre Nitrojeni)                                                             |
| <b>COVID-19</b>   | : Coronavirus Disease-19 (Koronavirüs Hastalığı-19)                                                   |
| <b>CDC</b>        | : Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi)                     |
| <b>CK</b>         | : Creatine Kinase (Kreatin Kinaz)                                                                     |
| <b>CK-MB</b>      | : Creatine Kinase-MB (Kreatin Kinaz-MB)                                                               |
| <b>CRP</b>        | : C-Reaktif Protein                                                                                   |
| <b>ESH</b>        | : Eritrosit Sedimentasyon Hızı                                                                        |
| <b>INR</b>        | : International Normalized Ratio                                                                      |
| <b>IVIG</b>       | : İntravenöz İmmünglobulin                                                                            |
| <b>LDH</b>        | : Laktat Dehidrogenaz                                                                                 |
| <b>MIS-C</b>      | : Multisistem Inflammatory Syndrome in Children (Çocuklarda Multisistemik İnflamatuvar Sendrom)       |
| <b>NT-Pro-BNP</b> | : N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide                                                            |
| <b>PT</b>         | : Prothrombin Time (Protrombin Zamanı)                                                                |
| <b>RT-PCR</b>     | : Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (Revers Transkripsiyon-Polimeraz Zincir Reaksiyonu) |
| <b>SARS-CoV-2</b> | : Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2                                                     |
| <b>WHO</b>        | : World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)                                                     |

## TABLO LİSTESİ

|                                                                                                                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b> COVID-19 semptomlarının sıklığı.....                                                                                                            | 5  |
| <b>Tablo 2.</b> Çocuklarda COVID-19 semptomlarının sıklığı.....                                                                                                 | 7  |
| <b>Tablo 3.</b> MIS-C’de en sık tutulan sistemler ve oranları.....                                                                                              | 12 |
| <b>Tablo 4.</b> Hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin dağılımı.....                                                                               | 22 |
| <b>Tablo 5.</b> Hastaların yaş gruplarına göre sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....                                                  | 23 |
| <b>Tablo 6.</b> Hastaların Kawasaki hastalığı olup olmamasına göre sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....                              | 24 |
| <b>Tablo 7.</b> Hastaların yaş gruplarına göre ek hastalık ve düzenli ilaç kullanım durumlarının karşılaştırılması.....                                         | 25 |
| <b>Tablo 8.</b> Hastaların Kawasaki hastalığı olup olmamasına göre ek hastalık ve düzenli ilaç kullanım durumlarının karşılaştırılması.....                     | 25 |
| <b>Tablo 9.</b> Hastaların yaş gruplarına göre başvuru şikayetlerinin ve klinik bulgularının karşılaştırılması.....                                             | 26 |
| <b>Tablo 10.</b> Hastaların Kawasaki hastalığı olup olmamasına göre başvuru şikayetlerinin ve klinik bulgularının karşılaştırılması.....                        | 27 |
| <b>Tablo 11.</b> Hastaların yaş gruplarına göre COVID-19 olgu temas durumlarının ve SARS-CoV-2 total Ig sonuçlarının karşılaştırılması.....                     | 27 |
| <b>Tablo 12.</b> Hastaların Kawasaki hastalığı olup olmamasına göre COVID-19 olgu temas durumlarının ve SARS-CoV-2 total Ig sonuçlarının karşılaştırılması..... | 28 |
| <b>Tablo 13.</b> Hastaların Kawasaki hastalığı olup olmamasına göre hemogram parametrelerinin karşılaştırılması.....                                            | 28 |
| <b>Tablo 14.</b> Hastaların yaş gruplarına göre koagülasyon parametreleri, akut faz reaktanları ve kardiyak markerlerinin karşılaştırılması.....                | 29 |

|                                                                                                                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 15.</b> Hastaların Kawasaki hastalığı olup olmamasına göre koagülasyon parametreleri, akut faz reaktanları ve kardiyak markerlarının karşılaştırılması..... | 30 |
| <b>Tablo 16.</b> Hastaların Kawasaki hastalığı olup olmamasına göre biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması.....                                             | 31 |
| <b>Tablo 17.</b> Hastaların yaş gruplarına göre ekokardiyografi bulguları ve kültür sonuçlarının karşılaştırılması.....                                              | 32 |
| <b>Tablo 18.</b> Hastaların Kawasaki hastalığı olup olmamasına göre ekokardiyografi bulguları ve kültür sonuçlarının karşılaştırılması.....                          | 32 |
| <b>Tablo 19.</b> Hastaların yaş gruplarına göre aldığı tedavilerin dağılımı.....                                                                                     | 33 |
| <b>Tablo 20.</b> Hastaların Kawasaki hastalığı olup olmamasına göre aldığı tedavilerin dağılımı.....                                                                 | 34 |
| <b>Tablo 21.</b> Hastaların aldığı antibiyotiklerin dağılımı.....                                                                                                    | 34 |

## ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda kliniğimizde takip ettiğimiz multisistemik inflamatuvar sendromlu (MIS-C) hastalarının sosyodemografik verileri, klinik özellikleri, başvuru şikayetleri, hastanede yatış süreleri, laboratuvar ve görüntüleme bulguları, ekokardiyografi bulguları ve tedavi yaklaşımları açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Konya Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisinde Eylül 2020 – Ağustos 2021 tarihleri arasında MIS-C tanısı ile takip edilen 1 ay-18 yıl yaş aralığında olan hastaların dosyası retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların sosyodemografik verileri, tıbbi hikayeleri, klinik özellikleri, laboratuvar, radyoloji ve ekokardiyografi bulguları ile aldıkları tedaviler kaydedildi. Hastalar yaş gruplarına göre 1 ay-5 yıl, 6-11 yıl ve 12-18 yıl olarak üzere üç gruba ayrıldı. Ayrıca hastalar Kawasaki hastalığına sahip olup olmamasına göre Kawasaki hastalığı olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında parametrelerin karşılaştırması yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 63 hastanın yaş ortalaması  $6,13 \pm 4,62$  yıl olarak tespit edildi ve en küçük hasta dokuz aylık iken en büyük hasta 17 yaşında idi. Hastaların 26'sı (%41,3) kız, 37'si (%58,7) erkekti. Altı hasta (%9,5) sonbahar, 13 hasta (%20,6) kış, 20 hasta (%31,8) ilkbahar, 24 hasta (%38,1) yaz mevsiminde başvurmuş idi. Hastaların hastanede medyan yatış süresinin 8 gün olduğu saptandı. Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde 35 hasta (%55,6) 1 ay-5 yıl, 15 hasta (%23,8) 6-11 yıl, 13 hasta (%20,6) 12-18 yıl yaş aralığında idi. Hastaların 14'ünde (%22,2) Kawasaki hastalığı tespit edilirken 49 hastada (%77,8) tespit edilmedi. Hastaların medyan ateş süresi 3 gün idi. Kawasaki hastalığı olan hastalarda ateş süresinin daha uzun; konjonktivit, makülopapüler döküntü ve lenfadenopatinin daha fazla olduğu saptandı. Hastaların %85,7'sinde pozitif SARS-CoV-2 total Ig saptandı. Kawasaki hastalığı olan hastaların eozinofil sayıları daha yüksek bulundu. Prokalsitonin değeri 1 ay-5 yıl grubunda daha yüksek saptandı. Kawasaki hastalığı olan hastaların albümin düzeyi daha düşük saptandı. On üç hastada (%20,6) ekokardiyografide anormal bulgu

saptandı. Bu bulgular yedi hastada (%11,1) mitral yetmezlik, üç hastada (%4,8) perikardiyal efüzyon, bir hastada (%1,6) hem mitral yetmezlik hem perikardiyal efüzyon, bir hastada (%1,6) aort yetmezliği, bir hastada (%1,6) atriyal septal defekt idi. Tüm hastaların IVIG ve steroid tedavisi aldığı tespit edildi. Hastaların 20 tanesinin (%31,7) asetilsalisilik asit, yedi tanesinin (%11,1) de enoksaparin tedavisi aldığı saptandı.

**Sonuç:** MIS-C, SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonra gelişebilen ve geniş yelpazede klinik bulguları olan hiperinflamatuvar bir hastalık olduğundan tanısının erken konularak etkin tedavi verilmesi hastalığa bağlı oluşabilecek mortalite ve morbiditeyi azaltacaktır. Ayrıca elde ettiğimiz sonuçların MIS-C'nin farkındalığını ve klinik, tanı ve tedavi özellikleri açısından bilinirliğini artırarak klinisyenlere katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuk, COVID-19, multisistemik inflamatuvar sendrom, ateş

## ABSTRACT

**Aim :** In our study, it was aimed to evaluate the patients with multisystemic inflammatory syndrome (MIS-C) that we followed in our clinic in terms of sociodemographic data, clinical features, admission complaints, length of hospital stay, laboratory and imaging findings, echocardiographic findings and treatment approaches.

**Materials and Methods :** The files of patients aged between 1 month and 18 years, who were followed up with the diagnosis of MIS-C in the Pediatrics Service of Konya City Hospital between September 2020 and August 2021, were reviewed retrospectively. Sociodemographic data, medical history, clinical features, laboratory, radiological and echocardiographic findings and treatments of the patients included in the study were recorded. Patients were divided into three groups according to age groups as 1 month-5 years, 6-11 years and 12-18 years. In addition, patients were divided into two groups according to whether they have Kawasaki disease or not. Comparisons of parameters were made between the groups.

**Results :** The mean age of the 63 patients included in the study was  $6.13 \pm 4.62$  years, and the youngest patient was nine months old while the oldest was 17 years old. Twenty-six (%41.3) of patients were female and 37 (%58.7) were male. Six patients (%9.5) applied in autumn, 13 patients (%20.6) in winter, 20 patients (%31.8) in spring and 24 patients (%38.1) in summer. It was determined that the median hospital stay of the patients was 8 days. When evaluated according to age groups, 35 patients (%55.6) were in the age range of 1 month-5 years, 15 patients (%23.8) were in the age range of 6-11 years and 13 patients (%20.6) were in the age range of 12-18 years. While Kawasaki disease was detected in 14 (%22.2) of the patients, it was not detected in 49 (%77.8) patients. The median fever duration of the patients was 3 days. It was found that patients with Kawasaki disease had longer fever duration, conjunctivitis, maculopapular rash and lymphadenopathy more. Positive SARS-CoV-2 total Ig was detected in %85.7 of the patients. Patients with Kawasaki disease had higher eosinophil counts. Procalcitonin value was found to be higher in the 1 month-5 years group. Patients with Kawasaki disease had lower albumin levels. Echocardiography

revealed abnormal findings in 13 patients (%20.6). These findings were mitral insufficiency in seven patients (%11.1), pericardial effusion in three patients (%4.8), both mitral insufficiency and pericardial effusion in one patient (%1.6), aortic insufficiency in one patient (%1.6), atrial septal defect in one patient (%1.6). It was found that all patients received IVIG and steroid treatment. It was determined that 20 (%31.7) of the patients received acetylsalicylic acid and seven (%11.1) of them were treated with enoxaparin.

**Conclusion :** Since MIS-C is a hyperinflammatory disease that can develop after SARS-CoV-2 infection and has a wide range of clinical findings, early diagnosis and effective treatment will reduce the mortality and morbidity that may occur due to the disease. In addition, we think that the results we have obtained will contribute to clinicians by increasing awareness of MIS-C and its clinical, diagnostic and therapeutic features.

**Keywords :** Child, COVID-19, multisystem inflammatory syndrome, fever

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağında COVID-19 hastalığı erişkin döneme göre sıklık olarak daha azdır ve daha hafif seyretmektedir (1). Avrupa’da Nisan 2020’de COVID-19 enfeksiyonu geçiren çocuklarda ateş, karın ağrısı, hipotansiyon ve miyokardiyal etkilenme ile beraber Kawasaki Hastalığı ve Toksik Şok Sendromu tablosuna benzer bir hastalık tablosu saptanmıştır. Dünyada birçok merkezden benzer vakaların bildirilmesi ile beraber bu durum Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından COVID-19 ilişkili multisistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C) olarak adlandırılmıştır (1,2).

Kawasaki Hastalığı ve Makrofaj Aktivasyon Sendromunda olduğu gibi anormal immün yanıtın ve hiperinflamatuvar sürecin olduğu bu hastalıkta birçok sistem tutulumu görülmektedir. Klinik olarak hastalarda ateş ile beraber gastrointestinal, solunum, nörolojik, kardiyovasküler sistemlere ait bulgular, mukozal tutulumlar, döküntü, konjonktivit ve lenfadenopati görülebilmektedir. Birçok sistemde ve geniş yelpazede klinik bulguların görüldüğü MIS-C’nin klinik seyri değişken olmakla beraber farklı çalışmalarda farklı oranlarda şok tablosu, yoğun bakım ihtiyacı ve ölüm bildirilmiştir (1-4).

Laboratuvar özelliklerine bakıldığında lenfopeni, nötrofilik lökositoz, artmış eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), hiponatremi, hipertrigliseridemi, hipoalbuminemi, akut faz reaktanlarından olan ferritin, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin düzeylerinde ve kardiyak markerlar olan NT-Pro-BNP ve troponin düzeylerinde artış görülebilmektedir. Vakaların yarısına yakınında farklı düzeylerde kardiyak tutulum olup ekokardiyografide sol ventrükül fonksiyon bozukluğu, koroner arterlerde dilatasyon, perikardiyal efüzyon ve mitral yetmezlik görülebilmektedir (1,2).

Tedavide sistemik inflamasyonu baskılamak ve organ fonksiyon bozukluğunu düzeltmek ile beraber destek tedavisi yer almaktadır. Bu kapsamda hastalarda intravenöz immnglobulin (IVIG), kortikosteroid, antikoagülan, antitrombotik, antibiyotik tedavileri; ileri vakalarda biyolojik ajanlar tedavide kullanılmaktadır (5,6).

Çalışmamızda bir yıllık süre zarfında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servisimizde takip ettiğimiz MIS-C hastalarının sosyodemografik verileri, klinik özellikleri, başvuru şikayetleri, hastanede yatış süreleri, laboratuvar ve görüntüleme bulguları, ekokardiyografi bulguları ve tedavi yaklaşımları açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır. MIS-C'nin klinik, laboratuvar, görüntüleme ve ekokardiyografi bulgularını tanımak önemli olup; bu sayede hastalara erken tanı koyarak etkin tedavi vermenin hastalığa bağlı oluşabilecek mortalite ve morbiditeyi azaltacağını düşünüyoruz.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. COVID-19

#### 2.1.1. Koronavirüsler

Koronavirüs ailesi; zarflı, tek zincirli, pozitif polariteli, zoonotik RNA virüslerden oluşan geniş bir virüs ailesidir. Pozitif polariteli oldukları için RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimi içermemekte fakat genomlarında bu enzimi kodlamaktadırlar. Koronavirüslerin zarf yüzeylerinde glikoproteinden oluşan çubuksu uzantıları vardır. Bu çubuksu uzantıların taç benzeri görünümünden dolayı Latince'deki "corona" yani "taç" anlamından yola çıkılarak bu virüslere Coronavirus (taçlı virüs) ismi verilmiştir (7). Coronavirinae alt ailesi içerisinde dört farklı tür koronavirüs bulunmaktadır. Bunlar alfa koronavirüs, beta koronavirüs, gama koronavirüs ve delta koronavirüstür. Bu grupların içinden şu ana kadar sadece alfa ve beta koronavirüslerin insanları enfekte ettiği gösterilebilmiştir (8). SARS-CoV-2 olarak tanımlanan ve COVID-19 hastalığına sebep olan virüs de koronavirüs ailesinden olup bir beta koronavirüstür (9).

#### 2.1.2 Epidemiyoloji

Wuhan Belediye Sağlık Komisyonu 31 Aralık 2019'da, etiyolojisi açıklanamayan bir dizi viral pnömoni vakasını duyurmuştur. Wuhan'daki deniz ürünleri satış pazarında görülen ve etkeni tam bilinmeyen ilk 27 pnömoni vakasının birbirini ile ilişkili olduğundan şüphelenilmiştir. İlk vakaların çoğunun; ya büyük ölçüde bu pazardaki dükkan sahipleri ya da semptomların başlamasından önce pazarı ziyaret eden kişiler olduğu bildirilmiştir. Dokuz Ocak 2020'de, yeni bir koronavirüs olan 2019-nCoV, Wuhan'daki pnömoni salgınının nedeni olarak resmen tanımlanmış olup; virüsün genetik dizisinin resmi duyurusunun ardından 11 Ocak 2020'de Wuhan'da laboratuvarca doğrulanmış 41 tane SARS-CoV-2 pnömoni vakası bildirilmiştir (10).

Çin dışında ilk vaka 13 Ocak 2020 tarihinde Tayland'da görülmüş olup; Avrupada'da ilk vaka 24 Ocak 2020 yılında tespit edilmiştir (10,11). Kısa zamanda hızla yayılmaya devam eden SARS-CoV-2 enfeksiyonu Dünya Sağlık Örgütü (WHO)

tarafından COVID-19 hastalığı olarak adlandırılmıştır. Sonrasında WHO tarafından 30 Ocak 2020’de halk sağlığı acil durumu olarak ilan edilen COVID-19 hastalığı 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak ilan edilmiştir. 1 Nisan 2022 itibarıyla tüm dünya genelinde WHO’ya bildirilen 486.761.597 COVID-19 vakası ve buna bağlı 6.142.735 ölüm bulunmaktadır (12).

### **2.1.3. Klinik Bulgular**

SARS-CoV-2 ACE-2 reseptörü aracılığı ile hücreyi enfekte eder (13). Virüsün hücre içine girmesini sağlayan ACE-2 enzimi genel olarak solunum sistemi ve gastrointestinal sistemdeki hücrelerde görülmektedir. Goblet hücreleri, tip-2 pnömositler, enterositler ACE-2 enzimini içermesi sebebiyle virüsün en sık yerleşim gösterdiği yerlerdir ve klinik bulgular bu sistemlerde görülmektedir (14).

SARS-CoV-2 virüsünün primer bulaşma şekli, temas ve damlacık yolu ile bulaşmadır. Aerosol yolu ile de bulaşmanın olabileceğini içeren veriler ortaya çıkmaktadır fakat bu bulaş şekli henüz evrensel olarak kabul edilmemiştir. Virüsün cansız nesneler ve yüzeyler üzerindeki canlılık süresini değerlendiren bir çalışmada SARS-CoV-2'nin plastik ve paslanmaz çelik üzerinde iki ila üç güne kadar, kartonda bir güne kadar, bakırda ise dört güne kadar bulunabileceği gösterilmiştir (15). ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) kişilere virüs bulaşmış yüzeylerle temas yoluyla SARS-CoV-2 bulaşabileceğini, ancak riskin düşük olduğunu ve bunun ana bulaşma yolu olmadığını belirten bir bildiri de yayınlamıştır. Gebelikte COVID-19’lu annelerden bebeğe enfeksiyonun dikey geçişinin mümkün olduğu gösterilmiştir (15).

COVID-19 hastalığı için ortalama kuluçka süresinin 5,1 gün olduğu tahmin edilmektedir ve vakaların birçoğunda enfeksiyondan sonraki 11,5 gün içerisinde semptomlar gelişmektedir (16). COVID-19 geniş bir klinik spektruma sahiptir. Hastalık asemptomatik seyredebildiği gibi hafif bir üst solunum yolu enfeksiyonu kliniğinden ciddi pnömoniye; daha da ilerleyip çoklu organ yetmezliği, septik şok ve mekanik ventilasyon ihtiyacı duyulan akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) yol açabilmektedir. Ayrıca COVID-19’un nörolojik, kardiyovasküler, dermatolojik, renal,

endokrinolojik, hepatobiliyer ve diğer akciğer dışı sistemleri tutabildiği de gösterilmiştir (17).

Hastalık seyrinde en sık görülen iki semptom ateş (%78,4) ve öksürüktür (%58,3). Bunlardan başka görülen diğer yaygın semptomlar ise yorgunluk, iştahsızlık, kas ağrısı, göğüste sıkışma hissi ve nefes darlığıdır. Ayrıca bulantı ve kusma, ishal, baş ağrısı, boğaz ağrısı, titreme ve burun akıntısı da görülebilmektedir (18). COVID-19 semptomlarının sıklığı Tablo-1’de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** COVID-19 semptomlarının sıklığı (18)

|                       |       |
|-----------------------|-------|
| Ateş                  | %78,4 |
| Öksürük               | %58,3 |
| Yorgunluk             | %34,0 |
| İştahsızlık           | %22,9 |
| Kas ağrısı            | %21,9 |
| Göğüste sıkışma hissi | %22,9 |
| Nefes darlığı         | %20,6 |
| Bulantı ve kusma      | %6,6  |
| İshal                 | %8,2  |
| Baş ağrısı            | %11,3 |
| Boğaz ağrısı          | %11,6 |
| Titreme               | %15,2 |
| Burun akıntısı        | %7,3  |

#### 2.1.4. Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları

COVID-19 tanısı alan hastalar arasında görülen en yaygın laboratuvar bulguları beyaz küre sayısında artma, lenfosit sayısında azalma, laktat dehidrogenaz (LDH) seviyelerinde artma, transaminaz seviyelerinde artma, inflamatuvar belirteçlerde (ferritin, CRP, ESH) artma ve pıhtılaşma testlerinde (PT, aPTT, INR, fibrinojen, D-dimer) anormalliktir (19).

COVID-19 hastalarının toraks radyografileri normal olabilir. Yaygın görülen radyografi bulguları konsolidasyon, iki taraflı periferik yerleşimli buzlu cam opasiteleridir ve bu bulgular sıklıkla hastalığın başlangıcından 10-12 gün sonra en şiddetli düzeye ulaşmaktadır (20).

COVID-19 hastalarının toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) görülen tipik bulgular buzlu cam opasiteleri, konsolidasyonlar ile beraber buzlu cam opasiteleri,

plevral kalınlaşma, interlobüler septal kalınlaşma ve hava bronkogramlarıdır. Bununla beraber plevral efüzyon, bronşektazi, perikardiyal efüzyon ve lenfadenopatiler de görülebilmektedir. COVID-19 hastalığındaki toraks BT bulguları sıklıkla iki taraflı ve periferik yerleşimli olmakla birlikte tek taraflı ve merkezi yerleşimli de olabilmektedir. Tüm bu bulgular COVID-19’da yaygın görülmekle birlikte hastalığa özgü değildir, diğer viral pnömonilerde de görülebilir (21).

#### **2.1.5. Tanı**

Ateş, solunum yolu enfeksiyonu semptomları, miyalji, yorgunluk ve benzeri bulguları olan kişilerde COVID-19 hastalığı düşünülmelidir. COVID-19 hastalığının diğer viral solunum yolu enfeksiyonlardan ayıran spesifik bir klinik bulgusu olmadığı için, mikrobiyolojik testler olmadan hastalık tanısı kesin olarak konulamamaktadır. COVID-19 tanısı düşünülen kişilerden alınan materyalde SARS-CoV-2 nükleik asidinin gösterilmesi veya antijen tespiti ile doğrudan tanı konulabilmekle beraber kişinin serumunda etkene karşı oluşan spesifik antikorların gösterilmesi ile dolaylı olarak da tanı konulabilmektedir (9,22,23).

Solunum sisteminden alınan numunelerde SARS-CoV-2 RNA’sının revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile doğrudan gösterilmesi tanıda altın standarttır (9). Serolojik testler, kandaki SARS-CoV-2’ye karşı oluşan antikorları tespit etmektedir. Bu testler erken dönem enfeksiyonu göstermenin yanı sıra geçirilmiş enfeksiyon ile ilgili de bilgi verebilmektedir. SARS-CoV-2’ye özgü IgA, IgM ve IgG antikorların hastalığın başlangıcından sonraki yedi gün içerisinde serumdaki artışının tespit edilebildiği, iki hafta sonra kanda zirveye ulaşana kadar kademeli olarak arttığı ve IgG seviyelerinin ise enfeksiyondan sonraki sekiz aya kadar kandaki seviyesinin yüksek kaldığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (22,23).

#### **2.1.6. Pediyatrik COVID-19**

Pediyatrik hastalar da COVID-19 enfeksiyonundan etkilenmektedir. Ancak yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre etkilenme olasılıkları erişkinlerden daha düşüktür. 11 Şubat 2020’ye kadar Çin’de tespit edilen 72.314 vakanın analizine

göre 0-9 yaş arası çocuklarda 419 vaka (tüm vakaların %0,9'u) saptanmış olup 10-19 yaş arası çocuklarda ise 549 (tüm vakaların %1,2'si) vaka görülmüştür (24).

Yine yapılan çalışmalarda COVID-19 hastalığının çocuklarda erişkinlere nazaran hafif bulgularla seyrettiği gösterilmiştir (25). Çocukların COVID-19'u hafif atlatmasının sebepleri ile ilgili olarak çalışmalar yapılmış ve bazı görüşler ortaya konmuştur. Bu görüşler arasında şunlar bulunmaktadır (26-28) :

- Çocukların erişkinlere nazaran daha az seyahat etmesi ve bu vesile ile daha az bulaş ihtimalinin olması,
- Çocukların erişkinlerle kıyaslandığında daha sağlıklı havayoluna sahip olması,
- Çocukların edinsel bağışıklık sisteminin yetişkinlere kıyasla olgunlaşmaması sebebiyle vücutta anormal adaptif yanıtın oluşmaması,
- Çocuklarda ACE-2 reseptör ekspresyonunun erişkinlerden daha az olması,
- Hastalık riskini artıracak komorbid hastalıkların çocukluk çağında daha az görülmesi.

Yapılan çalışmalar pediyatrik COVID-19 hastalarında en sık görülen semptomların ateş ve öksürük olduğunu göstermiştir. Bununla beraber boğaz ağrısı, balgam olması, burun akıntısı, nefes darlığı gibi solunum yolu bulguları; ishal, kusma gibi gastrointestinal sistem bulguları; baş ağrısı, kas ağrısı, halsizlik gibi nonspesifik bulgular da hastalarda klinik olarak gözlemlenmiştir (29). Çocuklarda COVID-19 semptomlarının sıklığı Tablo-2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Çocuklarda COVID-19 semptomlarının sıklığı (29)

|                       |       |
|-----------------------|-------|
| Ateş                  | %64,2 |
| Öksürük               | %34,8 |
| Burun akıntısı        | %16,1 |
| Boğaz ağrısı          | %8,9  |
| Nefes darlığı         | %10,7 |
| Baş ağrısı            | %4,5  |
| İshal                 | %13,4 |
| Kusma                 | %6,3  |
| Asemptomatik hastalar | %15,2 |

Her ne kadar çocukluk çağında COVID-19 erişkin döneme göre daha az sıklıkta ve şiddette görülse de bu enfeksiyon çocuk hastalarda değişken klinik durumlara yol açmaktadır. Hastalık çocukluk çağında asemptomatik olarak geçirilebileceği gibi hafif, orta, ağır veya kritik olarak da gözlenebilmektedir. Bu geniş klinik spektrum yapılan çalışmalarda şu şekilde belirtilmiştir (25) :

- Asemptomatik enfeksiyonda klinik semptom ve bulgu yoktur, toraks görüntülemesi normaldir.
- Hafif şiddetteki enfeksiyonda ateş, yorgunluk, kas ağrısı, öksürük, burun akıntısı, hapsirik gibi şikayetlerle hafif üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları bulunmakta, ayrıca sadece bulantı, kusma, ishal gibi şikayetler de bulunabilmektedir.
- Orta şiddetteki enfeksiyonda ateş ve öksürük şikayeti ile beraber pnömoni semptomları bulunmakta; toraks görüntülemesinde pnömonik lezyonlar görülebilmektedir. Fakat hastalarda nefes darlığı ve hipoksemiye ait bulgular bulunmamaktadır.
- Ağır şiddetteki enfeksiyonda ise orta şiddetteki enfeksiyon bulgularına ek olarak hastalarda gastrointestinal sistem bulguları da görülebilmekte ve hastaların arteriyel oksijen saturasyon değerleri %92'nin altında olmaktadır.
- Kritik enfeksiyon olan çocuklarda solunum yetmezliği ve ARDS görülebilmekle beraber akut renal yetmezlik, ensefalopati, kalp yetmezliği gibi multiorgan disfonksiyonu meydana gelebilmekte ve bu durum yaşamı tehdit edebilmektedir.

Pediyatrik COVID-19 hastalarının laboratuvar özellikleri yapılan çalışmalarda değerlendirilmiştir. Pediyatrik COVID-19 hastalarının laboratuvar bulguları erişkin hastalar ile benzerlik göstermektedir. Bu çalışmalara göre hastalarda beyaz küre ve lenfosit sayısında düşüklük; CRP, prokalsitonin, ESH, CK (kreatin kinaz), CK-MB (kreatin kinaz-MB), transaminaz düzeylerinde artış gözlenebilmektedir (30,31).

Pediyatrik COVID-19 hastalarının görüntülemelerindeki bulgular yapılan araştırmalarda değerlendirilmiştir. Toraks radyografileri incelendiğinde pnömoni vakalarının erken evrelerinde periferik alanlarda küçük yama tarzında değişiklikler

görülmektedir. Şiddetli vakalarda iki taraflı çoklu buzlu cam görünümü, infiltratif alanlar ve plevral efüzyon görülebilmektedir. Toraks BT'sinde ise özellikle bilateral ve periferik alanlarda buzlu cam tarzındaki yamasal opasiteler görülmektedir. Bununla beraber şiddetli vakalarda yaygın infiltrasyonlar ve plevral efüzyon da görülebilmektedir (31,32).

## **2.2. COVID-19 İLİŞKİLİ MULTİSİSTEMİK İNFLAMATUVAR SENDROM (MIS-C)**

### **2.2.1. Giriş**

Avrupa'da Nisan 2020 tarihinde COVID-19 enfeksiyonu geçiren çocuklarda dirençli ateş, karın ağrısı, hipotansiyon, ensefalopati ve kardiyovasküler bulguların bulunduğu çoklu sistem tutulumu ile seyreden ve yüksek inflamatuvar belirteçlerin ve kardiyak markerların olduğu şiddetli bir hastalık görülmüştür. İlk olarak Birleşik Krallık'ta tanımlanan ve PIMS-TS (Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Associated) adı verilen bu sendrom, benzer vakaların birçok ülkeden raporlanması ile birlikte CDC ve WHO tarafından MIS-C (Multisystemic Inflammatory Syndrome in Children) olarak tanımlanmış ve adlandırılmıştır (33).

### **2.2.2. Epidemiyoloji**

COVID-19 ilişkili MIS-C'nin dünyadaki insidansı kesin olarak bilinmemektedir. New York merkezli bir çalışmada Mart 2020 ila Mayıs 2020 tarihleri arasında çocuk ve ergen yaşlardaki bireylerde COVID-19 hastalığı insidansının 322/100.000 olduğu bir popülasyonda MIS-C insidansının 2/100.000 olduğunu bildirilmiştir (34). Fransa merkezli bir çalışmada 15 yaşından küçük çocuklarda laboratuvar tarafından doğrulanmış COVID-19 enfeksiyonu insidansının %2,1 olduğu belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada doğrulanmamış vakalar ile birlikte olası COVID-19 vakaları da dahil edildiğinde çocuklarda COVID-19 enfeksiyonunun %5'ten fazla olmayacağı düşünüldüğü belirtilerek MIS-C insidansının %0,2'den az olduğu belirtilmiştir (35).

### 2.2.3. Patofizyoloji

Sebeup ilişkisi henüz tam olarak netlik kazanmasa da epidemiyolojik veriler MIS-C'nin nedeni olarak SARS-CoV-2 enfeksiyonunu göstermektedir. İtalya, Birleşik Krallık ve New York gibi SARS-CoV-2 enfeksiyonu sıklığının yüksek olduğu bölgelerde MIS-C vaka yoğunluğunun fazla olması bunu destekler niteliktedir (36). COVID-19 vaka sayılarının fazla olduğu İtalya'da yapılan bir çalışmada Şubat 2020 ila Nisan 2020 tarihleri arasında çocuklarda görülen Kawasaki hastalığı vakalarının insidansının beş yıl önceye nazaran 30 kat arttığı gösterilmiştir (37).

MIS-C'nin asemptomatik veya semptomatik COVID-19 hastalığını takiben gelişen gecikmiş tip inflamasyon ile ilişkili immünolojik bir fenomen olduğu düşünülmektedir (36,38). ABD kaynaklı bir araştırmada bu mekanizmanın üç evrede gerçekleştiği belirtilmiş ve bu aşamalar açıklanmıştır (36) :

- 1. evre SARS-CoV-2 enfeksiyonunun erken evresidir ve bu evrede olan çocuk hastalar asemptomatik olabilirler veya hafif semptomlar gösterebilirler.
- 2. evre pulmoner evre olarak geçmektedir ve bu evre her ne kadar erişkinlerde şiddetli geçse de çocukluk çağındaki birçok hastada bu evre yoktur veya hafif enfeksiyon ile karakterizedir.
- 3. evre hiperinflamasyonun geliştiği evredir. Erken enfeksiyon ve pulmoner evrelerden sonra geç dönemde makrofaj aktivasyonu gerçekleşmekte ve ardından T-helper hücreler uyarılmaktadır. T-helper hücrelerin uyarılması ile birlikte bir yandan çeşitli sitokinler (TNF- $\beta$ , IL-12, IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-23, IL-4, IFN) salınmakta ve makrofaj, nötrofil ve monositler uyarılmakta; aktive edilmektedir. Diğer yandan B hücre ve plazma hücre aktivasyonu gerçekleşmekte ve hiperimmün tepkiye yol açan antikörler üretilmektedir. Sonuçta tüm bu oluşan hiperimmün cevap ile birlikte MIS-C kliniği gelişmektedir.

#### 2.2.4. Klinik Bulgular

MIS-C’de farklı hastalarda farklı sistem tutulumları olabileceği için klinik bulgular çeşitlilik göstermektedir. Klinik bulgular asemptomatik veya semptomatik olarak geçirilen SARS-CoV-2 enfeksiyonundan haftalar sonra ortaya çıkmaktadır. Bu hastalığa yakalanan çocukların çoğunluğunun altta yatan bir hastalığı bulunmamaktadır (4). ABD’de yapılan bir çalışmada altta yatan hastalık olarak en fazla obezite görülmüştür (39).

MIS-C’de görülen en önemli ve ana klinik bulgu ateştir. Yapılan çalışmalarda ateşin hastaların hepsinde görüldüğü belirtilmekle birlikte %90 hastada dört günden uzun, %78 hastada ise beş günden uzun sürdüğü ifade edilmiştir (4,34). ABD’de yapılan bir çalışmada MIS-C tanısı alan hastalar ile diğer ateşli hastalığı olan hastaların ateş özellikleri karşılaştırılmıştır. Carlin ve ark. tarafından yapılan bu çalışma göstermiştir ki MIS-C hastalığında ateş; süre olarak diğer ateşli hastalıklara göre daha uzun seyretmekte ve daha yüksek derecelerde olmaktadır (40).

Ateş ile birlikte çeşitli sistemlere ait bulgular hastalığın kliniğinde görülmektedir. Kardiyovasküler sistem (göğüs ağrısı, hipotansiyon, şok, konjestif kalp yetmezliği, myokardit vb.), gastrointestinal sistem (bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı vb.), mukokutanöz sistem (cilt döküntüsü, konjonktivit, oral mukozal değişiklikler vb.), hematolojik sistem (yüksek D-dimer seviyeleri, trombositopeni, lenfopeni vb.), nörolojik sistem (baş ağrısı, konvülsiyonlar vb.), alt solunum sistemi (öksürük, göğüs ağrısı, nefes darlığı vb.) en sık tutulan sistemlerdir. Bununla birlikte hastalarda servikal lenfadenopati, akut böbrek hasarı, periorbital ödem, eklem ağrısı, kas ağrısı, boğaz ağrısı, geniz akıntısı bulunabilmektedir (4,34,39). ABD’de yapılan üç çalışmada en sık tutulan sistemlerin oranları Tablo 3’te gösterilmiştir (4,34,39).

**Tablo 3.** MIS-C’de en sık tutulan sistemler ve oranları

|                         | Feldstein ve ark. | Dufort ve ark.              | Godfred-Cato ve ark. |
|-------------------------|-------------------|-----------------------------|----------------------|
| Kardiyovasküler sistem  | %80               | %54                         | %86                  |
| Gastrointestinal sistem | %92               | %80                         | %91                  |
| Mukokutanöz sistem      | %74               | %61                         | %71                  |
| Hematolojik sistem      | %76               | Çalışmada belirtilmemiştir. | %74                  |
| Nörolojik sistem        | %7                | %30                         | %63                  |
| Alt solunum sistemi     | %70               | %40                         | %38                  |

MIS-C hastalarının başvurusunda değişken oranlarda tipik veya atipik Kawasaki hastalığı bulunabilmektedir. ABD’de yapılan bir çalışmada 0-5 yaş arası hastaların %48’inin, 6-12 yaş arası hastaların %43’ünün, 13-20 yaş arası hastaların %12’sinin Kawasaki hastalığı veya atipik Kawasaki hastalığı ile başvurduğu gösterilmiştir (34).

MIS-C hastalığında klinik olarak cerrahi konsültasyonu gerektirecek düzeyde şiddetli karın ağrısı görülebilmektedir. Hastalığın klinik özellikleri ile birlikte akut apandisit (AA) düşünülebilmekte ve bu hastalar opere edilebilmektedir (41). Fiziopatolojisi net olarak bilinmemekle birlikte MIS-C kliniği ile birlikte AA olabildiği Güney Afrika’da yapılan bir çalışmada da bildirilmiştir (42). 385 MIS-C hastasının değerlendirildiği bir sistematik review çalışmasında olguların %30,9’unda akut batın bulguları olduğu ve akut batın bulguları olan hastaların %26,3’ünün de akut apandisit ve obstrüktif ileus gibi cerrahi gerektiren vakalar olduğu bildirilmiştir (43).

Hastalığın klinik seyrinde inotrop ihtiyacı gösteren hipotansiyon, kardiyak fonksiyon bozukluğuna bağlı solunum sıkıntısı gibi nedenlerden dolayı yoğun bakım ihtiyacı ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca çalışmalarda ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) desteği gerektirebilecek kadar ağır hastalığı olanlar da bildirilmiştir (4). Hastalıktan ölüm oranları değişkendir. ABD’de yapılan bir çalışmada ölüm oranı %2 olarak bildirilmekle birlikte İran’da yapılan çalışmada bu oran %11 olarak raporlanmıştır (3,4).

### 2.2.5. Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları

MIS-C hastalığında inflamatuvar kan parameterlerinde aşırı yükseklikler görülebilir. Bununla beraber hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde de değişimler olmaktadır. Hastaların serumlarında inflamatuvar parametreler olan CRP, ESH, ferritin, prokalsitonin, IL-6 düzeylerinde artış görülmektedir. Hematolojik parametreler değişkenlik göstermekle birlikte hastaların nötrofil sayısında artma, lenfosit sayısında azalma, trombosit sayısında azalma olabilmektedir. Hematolojik sistemi tutan bu hastalıkta hastaların PT, aPTT, INR, D-dimer ve fibrinojen düzeylerinde artış görülebilmektedir. Kardiyak parametreler olan NT-Pro-BNP, troponin düzeylerinde ve biyokimyasal parametrelerden LDH ve serum aminotransferaz düzeylerinde yükselme; hipoalbuminemi, hiponatremi, olabilmektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu kanıtı olarak bakılan RT-PCR pozitif saptanabilmekle birlikte, seroloji pozitif olan hastalar da bulunmaktadır. Az bir hasta grubunda hem RT-PCR hem seroloji testleri negatif gelebilmektedir (3,36,44,45). Radia ve ark. tarafından yapılan sistematik review çalışmasında RT-PCR veya seroloji testleri ile mevcut veya geçirilmiş SARS-CoV-2 enfeksiyonu gösterilen hasta oranı %58 olarak bildirilmiştir (46).

Kardiyak etkilenmenin belirlenebilmesi için hastalarda elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografi kullanılmaktadır. Hastalığın tanısında ve kardiyak değerlendirmede bu ikisi anahtar rol oynamaktadır. Ekokardiyografide koroner arterler ile birlikte sol ventrikülün boyutu, sistolik fonksiyonu ve ejeksiyon fraksiyonu değerlendirilmelidir. Hastaların ekokardiyografilerinde miyokardiyal fonksiyonlarda bozulma, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında bozulma, azalmış ejeksiyon fraksiyonu, koroner arterlerde dilatasyon veya anevrizmalar saptanabilmektedir (47). Bununla beraber hastaların ekokardiyografilerinde perikardiyal efüzyon ve mitral yetmezlik de görülebilmektedir (37,47).

### 2.2.6. Tanı

Amerika Romatoloji Derneği MIS-C düşünölen bir olguda ilk basamak olarak hemogram, biyokimya testleri, CRP, ESH, SARS-CoV-2 RT-PCR ve/veya SARS-CoV-2 serolojisi bakılmasını önermektedir. MIS-C düşünölen hastada CRP ya da ESH yüksekliği ile beraber nötrofili, lenfopeni, trombositopeni, hiponatremi, hipoalbuminemi bulgularından herhangi birisinin olması durumunda ikinci basamak testlere geçilmesini önermektedir. İkinci basamak testler içerisinde troponin, NT-Pro-BNP, prokalsitonin, ferritin, PT, aPTT, D-dimer, fibrinojen, LDH, tam idrar tetkiki, trigliserid düzeyi, kan kültürü, EKG ve ekokardiyografi bulunmaktadır (48).

WHO ve CDC tarafından MIS-C için tanı kriterleri belirlenmiştir (49,50).

WHO MIS-C tanısı için şu altı kriteri esas almıştır ve tanı için bu altı kriterin hepsinin olması gerekmektedir (49).

- 1- 0 ila 19 yaş arasında olmak,
- 2- Üç gün veya üzerinde seyreden ateş olması,
- 3- Çoklu sistem tutulumunun klinik belirtileri olması (aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin bulunması)
  - Döküntü, bilateral pürölan olmayan konjonktivit veya mukokutanöz inflamasyon belirtileri (ağız, eller veya ayaklarda),
  - Hipotansiyon veya şok,
  - Kardiyak disfonksiyon, perikardit, valvölit veya koroner anormallikler (ekokardiyografik bulgular veya yüksek troponin/BNP dahil),
  - Koagülopati kanıtı (uzamış PT veya aPTT; yükselmiş D-dimer),
  - Akut gastrointestinal semptomlar (ishal, kusma veya karın ağrısı)
- 4- İnflamasyon belirteçlerinde artış (örn. ESH, CRP veya prokalsitonin)
- 5- Bakteriyel sepsis ve stafilokok/streptokok toksik şok sendromları dahil olmak üzere inflamasyonun başka hiçbir belirgin mikrobiyal nedeninin olmaması
- 6- SARS-CoV-2 enfeksiyonunun kanıtı (aşağıdakilerden herhangi birisinin bulunması)
  - Pozitif SARS-CoV-2 RT-PCR testi
  - Pozitif seroloji testi
  - Pozitif antijen testi
  - COVID-19 olan kişiyle temas

CDC MIS-C tanısı için şu dört kriteri esas almıştır ve tanı için bu dört kriterin hepsinin olması gerekmektedir (50).

- 1- 21 yaşın altında olmak
- 2- MIS-C ile uyumlu kliniğın olması (aşağıdaki bulguların tümünü içermelidir)
  - Ateş (24 saatten fazla devam eden kanıtlanmış 38 derece üzeri olmalı veya 24 saatten fazla devam ettiğinin subjektif bildirimi olmalı)
  - İnflamasyonun laboratuvar olarak kanıtlanması (yüksek CRP, yüksek ESH, yüksek fibrinojen, yüksek prokalsitonin, yüksek D-dimer, yüksek ferritin, yüksek LDH, yüksek IL-6, nötrofili, lenfopeni, hipoalbuminemi)
  - Çoklu sistem tutulumunun olması (kardiyovasküler, solunum, renal, nörolojik, hematolojik, gastrointestinal, dermatolojik sistemlerden en az iki sistem tutulumu olmalıdır)
  - Hastaneye yatmayı gerektiren ağır hastalık durumunun olması
- 3- Mevcut klinik durumu açıklayacak başka bir tanının olmaması
- 4- Geçirilmiş veya yeni geçirilmekte olan SARS-CoV-2 enfeksiyon kanıtı (aşağıdakilerden herhangi birisinin varlığı)
  - Pozitif SARS-CoV-2 RT-PCR testi
  - Pozitif seroloji testi
  - Pozitif antijen testi
  - Semptomlarının başlamasından önceki 4-6 hafta içerisinde SARS-CoV-2 pozitif olgu teması

#### 2.2.7. Ayırıcı Tanı

MIS-C; klinik belirtiler ve laboratuvar bulgular ile beraber değeriendirildiğinde sistemik tutulum yapabilen diğeri viral enfeksiyonlar, sepsis, Hemofagositik Lenfohistiyositoz (HLH), Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS), Toksik şok Sendromu (TSS) ve Kawasaki hastalığı ile benzer özellik göstermektedir.

Ayırıcı tanıda çoklu sistem tutulumu yapabilen diğeri viral patojenler arasında Ebstein-Barr virüsü, Sitomegalovirüs, Adenovirüs ve Enterovirüsler düşünölmeli ve ayırıcı tanı için serolojik testler ve RT-PCR testleri kullanılmalıdır (2).

Sepsis ile MIS-C birbirine karışabilmektedir. Bazı klinik özellikler, MIS-C'yi bakteriyel sepsisten ayırmaya yardımcı olabilir. Koroner arter tutulumu bakteriyel sepsiste nadirdir ancak MIS-C hastalarında görülebilmektedir. Ayırıcı tanı için MIS-C şüphesi olan çocuklardan kan kültürleri gönderilmeli, SARS-CoV-2 RT-PCR ve seroloji testleri çalışılmalıdır (2).

TSS'nin klinik görünümünde hipotansiyon, yaygın döküntü, yaygın mukozal tutulum ile çoklu sistemik fonksiyon bozukluğu bulunmaktadır. TSS'de normal hemoglobin seviyeleri ve trombositopeni olma olasılığı daha yüksektir (2).

MIS-C hastalığı her ne kadar Kawasaki hastalığı ile benzerlik gösterse de birkaç noktada farklılık mevcuttur. Kawasaki hastalığı yüksek ateş ve mukokutanöz iltihap ile kendini gösteren bir vaskülitir. Kendi kendini sınırlayan bir hastalık olmakla birlikte bazı çocuklarda koroner arter anevrizmaları, miyokard disfonksiyonu ve trombotik olaylar gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Kawasaki hastalığı, hastalığın klinik bulgularının sayısına bağlı olarak klasik Kawasaki hastalığı veya inkomplet Kawasaki hastalığı olarak sınıflandırılmaktadır. Klasik Kawasaki hastalığında 5 günlük ateş ile birlikte konjonktival enjeksiyon, döküntü, ellerde ve ayaklarda kızarıklık ve odem, servikal lenfadenopati ve oral mukozal değişikliklerin en az dördü bulunmaktadır. İnkomplet Kawasaki hastalığında ise ateşle birlikte beş bulgudan iki veya üç tanesi vardır (51). MIS-C; Kawasaki hastalığı ile kıyaslandığında daha geniş bir yaş aralığında görülmektedir ve gastrointestinal ile nörolojik semptomlar daha fazladır (5). Başvuru esnasında MIS-C'li hastalar, Kawasaki hastalığı olan hastalardan daha düşük trombosit sayılarına, daha düşük lenfosit sayılarına ve daha yüksek CRP seviyelerine sahiptirler (5). NT-Pro-BNP düzeyleri MIS-C hastalarında Kawasaki hastalarına göre daha yüksek düzeylerde görülebilmektedir. Ekokardiyografide görülen miyokardiyal fonksiyon bozukluğu MIS-C'de Kawasaki hastalığına göre daha yaygındır (52).

#### **2.2.8. Tedavi**

MIS-C tedavisinin amacı; şok gibi yaşamı tehdit edebilen durumları kontrol altına almak, kardiyak etkilenme başta olmak üzere tutulan sistemlerin işlevlerini eski haline getirmek, inflamasyonu baskılamak ve neticede mortalite ile morbiditeyi azaltmaktır (5,6).

İntravenöz İmmünglobulin (IVIG); MIS-C için kortikosteroidler ile beraber birinci basamak immünmodülatör tedavidir. Amerikan Romatoloji Derneği hastanede yatan ve/veya Kawasaki hastalığı kriterlerini karşılayan hastalara IVIG verilmesini önermektedir. Ayrıca şok ve kardiyak tutulumu olmayan hastaların IVIG tedavisi öncesi izlenebileceği fakat inflamatuvar belirteçlerdeki yüksekliğin devam etmesi ve ateşin ısrarlı olması durumunda IVIG tedavisinin verilebileceğini önermektedir. IVIG tedavisinin yüksek dozda (2 g/kg) verilmesi önerilmektedir. IVIG tedavisi öncesinde hastanın kardiyak durumu mutlaka kontrol edilmeli; kardiyak disfonksiyonu olan hastalara IVIG verilirken yakın izlem yapılmalı, gerekirse diüretik tedavi verilmeli veya bölünmüş dozlar halinde verilmelidir. Tek doz IVIG tedavisine yanıt alınamamış olsa bile ikinci bir IVIG tedavisi önerilmemekte, diğer immünmodülatör tedavilerin düzenlenmesi önerilmektedir (5,6).

Kortikosteroidler; immünmodülatör tedavide IVIG ile beraber birinci basamak tedavinin diğer ayağıdır. Düşük ila orta dozlarda (1-2 mg/kg) glukokortikoidlerin birçok MIS-C hastasının tedavisinde yeterli olduğu belirtilmiştir. IVIG ve düşük doz glukokortikoid tedavisine yanıt vermeyen veya yoğun bakımda takip edilip inotrop desteği gerektiren hastalarda glukokortikoid tedavisi yüksek dozlarda (10-30 mg/kg) verilebilir. Steroid tedavisi verilen dozdan bağımsız olarak rebound inflamasyonu önlemek için iki ila üç hafta içerisinde azaltılarak kesilmelidir (5,6).

Antiplatelet ve antikoagülan tedaviler; MIS-C'nin tedavisinde immünmodülatör ilaçlar ile beraber kullanılan ilaçlardır. Aspirin gibi antiplatelet ajanlar Kawasaki hastalığı kliniği olan hastalarda kullanılmalıdır. Amerikan Romatoloji Derneği bu hastalarda düşük doz (3-5 mg/kg) Aspirin başlanmasını önermektedir. Aktif kanaması veya kanama riski yüksek olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Aspirin tedavisi trombositoz olan hastalarda trombosit sayısı normale dönene kadar; ekokardiyografisinde koroner arterlerde anormallik olan hastalarda ise ekokardiyografi normal olana kadar devam edilmelidir. Ekokardiyografide koroner arter Z skoru >10 olan hastalar ile orta ve şiddetli sol ventrikül işlev bozukluğu olan hastalar tromboz için yüksek riskli gruptadırlar. Bu hastalarda aspirin tedavisi ile beraber enoksaparin tedavisi de başlanmalı ve en az 14 gün süre ile tedaviye devam edilmelidir (5,6).

Anakinra; IL-1 reseptör antagonisti bir ilaçtır. IVIG ve glukokortikoidlere dirençli hastalar için önerilen bir tedavidir. Amerikan Romatoloji Derneği bu hastalarda yüksek doz (>4 mg/kg/gün) verilebileceğini belirtmiştir. Ek olarak uzun süreli glukokortikoid kullanması kontrendike olan hastalarda da anakinra tedavisi düşünülebilir (5,6).

Şok gelişen hastalarda şok protokollerine göre tedavi düzenlemesi yapılmalıdır. İntravenöz sıvı tedavisine rağmen şok kliniğinde olan hastalara adrenalin ve noradrenalin gibi ajanlarla inotrop desteği sağlanabilir. Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda adrenalin tercih edilebilir. Hastalar; hastalığın aktivitesinin yoğun olduğu dönemlerde özellikle aritmi, emboli gibi komplikasyonlar açısından yakın takibe alınmalı, monitorize edilerek izlenmeli, EKG tekrarı, ekokardiyografi tekrarı ve kardiyak enzim düzeylerinin takibi yapılmalıdır (2).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. ARAŞTIRMANIN TANIMI**

Çalışmamıza Konya Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisinde Eylül 2020 – Ağustos 2021 tarihleri arasında MIS-C tanısı ile takip edilen 1 ay-18 yıl aralığında olan 63 hasta dahil edilmiştir. Tez çalışmamız retrospektif tanımlayıcı bir çalışmadır. Çalışmaya dahil olan hastaların sosyodemografik verileri, tıbbi hikayesi, klinik özellikleri, laboratuvar, radyoloji ve ekokardiyografi bulguları ile aldığı tedaviler Konya Şehir Hastanesi otomasyon sistemi olan Keydata veri tabanından elde edilmiştir. Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22.10.2021 tarihli toplantısında 21/609 kayıt numarası ile değerlendirilmiş ve etik açıdan uygun bulunmuştur. Çalışmamız için ayrıca 28.09.2021 tarihinde Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformu'na başvuru yapılmış olup bu çalışmayı yapmamız uygun olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamız için 23.09.2021 tarihinde Konya Şehir Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu (TUEK)'na başvuru yapılmış olup tez çalışmamız kurulda onaylanmıştır. Çalışmaya katılanlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır. Tez çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım kılavuzuna uygun biçimde yazılmış ve düzenlenmiştir.

#### **3.2. DAHİL OLMA VE DIŞLAMA KRİTERLERİ**

##### **3.2.1. Dahil Olma Kriterleri**

- 1- Hastanın takvim yaşının 1 ay – 18 yıl olması
- 2- Hastanın Eylül 2020-Ağustos 2021 tarihleri arasında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servisinde yatırılarak tedavi edilmiş olması
- 3- Hastanın MIS-C tanısının olması
- 4- Hastanın yoğun bakım ünitesinde yatmamış olması

### 3.2.2. Dışlama Kriterleri

- 1- Hastanın takvim yaşının 1 ayın altında veya 18 yılın üstünde olması
- 2- Hastanın Eylül 2020-Ağustos 2021 tarihleri dışında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servisinde yatması
- 3- Hastanın yoğun bakım ünitesinde yatmış olması

### 3.3. HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı, cinsiyeti, mevsimsel dağılımı, mevcut ek hastalığı, devamlı kullandığı ilaçlar ve hastanede yatış süresi kaydedildi. Hastaların başvuru şikayetleri ve klinik bulguları kaydedildi. Başvuru şikayetleri içerisinde olan ateşin süresi sorgulanarak sonucu gün olarak kaydedildi. Hastaların öncesinde COVID-19 geçirmiş veya geçirmekte olan birisi ile teması sorgulandı ve kaydedildi.

Hastaların COVID-19 RT-PCR test ve total Ig sonuçları kaydedildi. Hastaların laboratuvar parametrelerinden beyaz küre, nötrofil, lenfosit, eozinofil, hemoglobin, hematokrit, platelet, ferritin, fibrinojen, D-dimer, PT, aPTT, INR, ESH, CRP, prokalsitonin, LDH, albümin, BUN, kreatinin, AST, ALT, sodyum, potasyum, trigliserid, troponin, CK-MB, NT-Pro-BNP, kan ve idrar kültür sonuçları kaydedildi.

Hastaların ekokardiyografi sonuçları ve toraks radyografi bulguları kaydedildi.

Hastaların tedavisinde IVIG, kortikosteroid, asetisalisilik asit (aspirin) ve antikoagülan (enoksaparin) tedavilerini alıp almadıkları; almış olanlarda tedavi dozu ve süresi kaydedildi. Ayrıca hastaların aldığı antibiyotikler ve kullanım süreleri kaydedildi.

Hastalara MIS-C tanısı; CDC tanı kriterleri kullanılarak konuldu (50).

### **3.4. HASTALARIN SINIFLANDIRILMASI**

Çalışmaya dahil edilen hastalar için iki farklı sınıflandırma uygulandı. Hastalar yaş gruplarına göre 1 ay-5 yıl, 6-11 yıl ve 12-18 yıl olmak üzere üç gruba ayrıldı. Ayrıca hastaların Kawasaki hastalığı tanı kriterlerine uyup uymadığı araştırıldı ve Kawasaki hastalığına sahip olup olmamasına göre Kawasaki hastalığı olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldı (53).

### **3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup örneklem büyüklüğü ve örneklem seçiminde Convenience Sampling (Elverişlilik Örneği) istatistiksel yöntemi kullanıldı. Tüm değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler verildi. Elde edilen veriler için sayısal değişkenlerde ortalama, standart sapma ya da medyan (25.persentil-75.persentil) değerleri, nominal değişkenlerde ise frekans ve yüzde değerleri verildi. Nominal değişkenlerin analizinde Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin analizinde ise Welch's T testi ve Welch's ANOVA testlerinden faydalanıldı. Post hoc karşılaştırmalar Games-Howell ve Tukey testleri kullanılarak yapıldı. Analizler Jamovi 2.3.2 programında yapıldı ve  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 63 hastanın yaş ortalaması  $6,13 \pm 4,62$  yıl olarak tespit edildi. Kliniğimizde takip ettiğimiz en küçük hasta dokuz aylık iken en büyük hasta 17 yaşında idi. Tüm hastaların 26'sı (%41,3) kız, 37'si (%58,7) erkekti. Hastaların mevsimsel dağılımına bakıldığında altı hasta (%9,5) sonbahar, 13 hasta (%20,6) kış, 20 hasta (%31,8) ilkbahar, 24 hasta (%38,1) yaz mevsiminde başvurmuş idi. Hastaların hastanede medyan yatış süresinin 8 gün olduğu saptandı (Tablo 4).

Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde 35 hasta (%55,6) 1 ay-5 yıl, 15 hasta (%23,8) 6-11 yıl, 13 hasta (%20,6) 12-18 yıl aralığında idi. İnkomplet veya komplet Kawasaki hastalığı olup olmamasına göre değerlendirildiğinde ise hastaların 14'ünde (%22,2) inkomplet veya komplet Kawasaki hastalığı mevcut iken 49 hastada (%77,8) mevcut değildi (Tablo 4).

**Tablo 4.** Hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin dağılımı

|                                                                                                     |            | n=63      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------|
| Yaş (yıl)                                                                                           |            | 6,13±4,62 |
| Yaş grupları                                                                                        | 1 ay-5 yıl | 35 (55,6) |
|                                                                                                     | 6-11 yıl   | 15 (23,8) |
|                                                                                                     | 12-18 yıl  | 13 (20,6) |
| Cinsiyet                                                                                            | Erkek      | 37 (58,7) |
|                                                                                                     | Kız        | 26 (41,3) |
| Mevsimler                                                                                           | Sonbahar   | 6 (9,5)   |
|                                                                                                     | Kış        | 13 (20,6) |
|                                                                                                     | İlkbahar   | 20 (31,8) |
|                                                                                                     | Yaz        | 24 (38,1) |
| Kawasaki hastalığı                                                                                  | Var        | 14 (22,2) |
|                                                                                                     | Yok        | 49 (77,8) |
| Hastanede yatış süresi (gün)                                                                        |            | 8 (7-9)   |
| Parametreler ortalama $\pm$ standart sapma, medyan (25.-75. persantil) ve n (%) olarak verilmiştir. |            |           |

Hastaların yaş gruplarına göre sosyodemografik özellikleri ve hastanede yatış süreleri karşılaştırıldı. Tüm yaş gruplarında erkek cinsiyette MIS-C hastalığı oranının fazla olduğu görüldü fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastaların mevsimsel dağılımı değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Hastanede yatış sürelerine bakıldığında 1 ay-5 yıl aralığındaki hastalarda medyan yatış süresi 8 gün iken 6-11 ve 12-18 yıl aralığındaki hastalarda medyan yatış süresi 7 gündü. Hastaların yatış süreleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ , Tablo 5).

**Tablo 5.** Hastaların yaş gruplarına göre sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

|                                                                                                                                                                                                                |          | 1 ay-5 yıl<br>(n=35) | 6-11 yıl<br>(n=15) | 12-18 yıl<br>(n=13) | p    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------|--------------------|---------------------|------|
| Yaş (yıl)                                                                                                                                                                                                      |          | 2,47±1,32            | 8,53±1,64          | 13,23±1,09          |      |
| Cinsiyet                                                                                                                                                                                                       | Erkek    | 19 (54,3)            | 9 (60,0)           | 9 (69,2)            | 0,64 |
|                                                                                                                                                                                                                | Kız      | 16 (45,7)            | 6 (40,0)           | 4 (30,8)            |      |
| Mevsimler                                                                                                                                                                                                      | İlkbahar | 11 (31,4)            | 4 (26,7)           | 5 (38,4)            | 0,92 |
|                                                                                                                                                                                                                | Kış      | 8 (22,9)             | 3 (20,0)           | 2 (15,4)            |      |
|                                                                                                                                                                                                                | Sonbahar | 2 (5,7)              | 2 (13,3)           | 2 (15,4)            |      |
|                                                                                                                                                                                                                | Yaz      | 14 (40,0)            | 6 (40,0)           | 4 (30,8)            |      |
| Hastanede yatış süresi (gün)                                                                                                                                                                                   |          | 8 (7-9,5)            | 7 (7-8)            | 7 (7-8)             | 0,18 |
| Parametreler ortalama ± standart sapma, medyan (25.-75. persantil) ve n (%) olarak verilmiştir. Hastanede yatış süresi analizinde Welch's ANOVA, diğer parametrelerin analizinde ki-kare testi kullanılmıştır. |          |                      |                    |                     |      |

Hastaların inkomplet veya komplet Kawasaki hastalığı olup olmamasına göre sosyodemografik özellikleri ve hastanede yatış süreleri karşılaştırıldı. Kawasaki Hastalığı olan grubun yaş ortalaması 6,64±5,26 yıl iken; olmayan grupta 5,99±4,47 yıl idi. Her iki grupta da erkek cinsiyet fazla idi fakat istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Mevsimsel dağılımı açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Hastanede yatış süreleri kıyaslandığında Kawasaki hastalığı olan hastaların medyan

yatış süresi 8,5 gün iken olmayan hastaların medyan yatış süresi 7 gün olarak görüldü, iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ , Tablo 6).

**Tablo 6.** Hastaların Kawasaki hastalığı olup olmamasına göre sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

|                                                                                                                                                                                                                         |          | Kawasaki var<br>(n=14) | Kawasaki yok<br>(n=49) | p    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------------------|------------------------|------|
| Yaş (yıl)                                                                                                                                                                                                               |          | 6,64±5,26              | 5,99±4,47              | 0,64 |
| Cinsiyet                                                                                                                                                                                                                | Erkek    | 10 (71,4)              | 27 (55,1)              | 0,27 |
|                                                                                                                                                                                                                         | Kız      | 4 (28,6)               | 22 (44,9)              |      |
| Mevsimler                                                                                                                                                                                                               | İlkbahar | 6 (42,9)               | 14 (28,6)              | 0,11 |
|                                                                                                                                                                                                                         | Kış      | 3 (21,4)               | 10 (20,4)              |      |
|                                                                                                                                                                                                                         | Sonbahar | 3 (21,4)               | 3 (6,1)                |      |
|                                                                                                                                                                                                                         | Yaz      | 2 (14,3)               | 22 (44,9)              |      |
| Hastanede yatış süresi (gün)                                                                                                                                                                                            |          | 8,5 (7-12,25)          | 7 (7-8)                | 0,10 |
| Parametreler ortalama ± standart sapma, medyan (25.-75. persantil) ve n (%) olarak verilmiştir. Yaş ve hastanede yatış süresi analizinde Welch's T testi, diğer parametrelerin analizinde ki-kare testi kullanılmıştır. |          |                        |                        |      |

Çalışmaya alınan dokuz hastanın (%14,3) ek hastalığı bulunmakla beraber 54 hastanın (%85,7) herhangi bir ek hastalığı bulunmamakta idi. Ek hastalığı olan hastalara bakıldığı zaman; üç hastada (%4,8) obezite varken, bir hastada (%1,6) inek sütü protein alerjisi, bir hastada (%1,6) serebral palsi, bir hastada (%1,6) akut romatizmal ateş, bir hastada (%1,6) duchenne muskuler distrofisi, bir hastada (%1,6) adrenal yetmezlik, bir hastada (%1,6) da konjenital atriyal septal defekt mevcuttu. Hastaların ikisi (%3,2) düzenli ilaç kullanırken 61 hasta (%96,8) herhangi bir ilaç kullanmamakta idi. Akut romatizmal ateş hastalığı olan hasta düzenli Penisilin G tedavisi alırken adrenal yetmezliği olan hasta hidrokortizon ve fludrikortizon tedavilerini almaktaydı.

Hastaların ek hastalıklarının olup olmadığı ve düzenli ilaç kullanıp kullanmadığına ilişkin bilgiler hem yaş gruplarına göre hem de Kawasaki hastalığı olup olmamasına göre karşılaştırıldı. Hem yaş gruplarına göre hem de Kawasaki olup olmamasına göre yapılan karşılaştırmalarda bakılan bu özellikler açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ , Tablo 7, Tablo 8).

**Tablo 7.** Hastaların yaş gruplarına göre ek hastalık ve düzenli ilaç kullanım durumlarının karşılaştırılması

|                                                                                                        | Tüm hastalar<br>(n=63) | 1 ay-5 yıl<br>(n=35) | 6-11 yıl<br>(n=15) | 12-18 yıl<br>(n=13) | p    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------|--------------------|---------------------|------|
| Ek hastalık                                                                                            | 9 (14,3)               | 4 (11,4)             | 2 (13,3)           | 3 (23,1)            | 0,59 |
| Düzenli ilaç kullanımı                                                                                 | 2 (3,2)                | 1 (2,9)              | 1 (6,7)            | 0 (0,0)             | 0,60 |
| Tüm parametreler n (%) olarak verilmiştir. Tüm parametrelerin analizinde Ki-kare testi kullanılmıştır. |                        |                      |                    |                     |      |

**Tablo 8.** Hastaların Kawasaki hastalığı olup olmamasına göre ek hastalık ve düzenli ilaç kullanım durumlarının karşılaştırılması

|                                                                                                        | Tüm hastalar<br>(n=63) | Kawasaki var<br>(n=14) | Kawasaki yok<br>(n=49) | p    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------|
| Ek hastalık                                                                                            | 9 (14,3)               | 1 (7,1)                | 8 (16,3)               | 0,39 |
| Düzenli ilaç kullanımı                                                                                 | 2 (3,2)                | 0 (0,0)                | 2 (4,1)                | 0,44 |
| Tüm parametreler n (%) olarak verilmiştir. Tüm parametrelerin analizinde Ki-kare testi kullanılmıştır. |                        |                        |                        |      |

Çalışmamızda MIS-C tanısı ile takip ettiğimiz hastaların hepsinin (63 hasta, %100) ateş şikayeti mevcuttu, ateş süresi ise medyan 3 gündü.

Gastrointestinal sistem özellikleri değerlendirildiğinde 27 hastada (%42,9) karın ağrısı, 25 hastada ishal (%39,7), yedi hastada (%11,1) kusma şikayeti vardı. Mukokutanöz sisteme ait bulgular değerlendirildiği zaman yedi hastada (%11,1) konjonktivit, sekiz hastada (%12,7) makülopapüler döküntü vardı. Nörolojik sistem özellikleri değerlendirildiğinde bir hastada (%1,6) baş ağrısı varken dört hastada (%6,4) konvülsiyon mevcuttu. Diğer klinik bulgulara bakıldığında bir hastada (%1,6)

artralji, beş hastada (%7,9) servikal lenfadenopati varken hiçbir hastada myalji ve öksürük yoktu. Üç hastada (%4,8) AA saptandı (Tablo 9, Tablo 10).

Yaş gruplarına göre hastaların başvuru şikayetleri ve klinik bulguları karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmada tek fark konjonktivitte saptandı. 6-11 yıl grubunda konjonktivit oranı %26,7 ile 12-18 yıl ve 1 ay-5 yıl grubundan daha yüksek bulundu ( $p=0,04$ ). Diğer klinik özellikler açısından yaş grupları arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ , Tablo 9).

**Tablo 9.** Hastaların yaş gruplarına göre başvuru şikayetlerinin ve klinik bulgularının karşılaştırılması

|                                                                                                              | Tüm hastalar<br>(n=63) | 1 ay-5 yıl<br>(n=35) | 6-11 yıl<br>(n=15) | 12-18 yıl<br>(n=13) | p                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------|--------------------|---------------------|-------------------------|
| Ateş süresi (gün)                                                                                            | 3 (2-5)                | 3 (2-4,5)            | 3 (2-4)            | 4 (3-6)             | 0,17                    |
| İshal                                                                                                        | 25 (39,7)              | 15 (42,9)            | 6 (40,0)           | 4 (30,8)            | 0,75                    |
| Karın ağrısı                                                                                                 | 27 (42,9)              | 11 (31,4)            | 10 (66,7)          | 6 (46,2)            | 0,07                    |
| Kusma                                                                                                        | 7 (11,1)               | 4 (11,4)             | 3 (20,0)           | 0 (0,0)             | 0,24                    |
| Konjonktivit                                                                                                 | 7 (11,1)               | 1 (2,9)              | 4 (26,7)           | 2 (15,4)            | <b>0,04<sup>a</sup></b> |
| Makülopapüler döküntü                                                                                        | 8 (12,7)               | 5 (14,3)             | 1 (6,7)            | 2 (15,4)            | 0,72                    |
| Lenfadenopati                                                                                                | 5 (7,9)                | 3 (8,6)              | 1 (6,7)            | 1 (7,7)             | 0,98                    |
| Parametreler medyan (25.-75. persantil) ve n (%) olarak verilmiştir.                                         |                        |                      |                    |                     |                         |
| Ateş süresinin analizinde Welch's ANOVA testi, diğer parametrelerin analizinde Ki-kare testi kullanılmıştır. |                        |                      |                    |                     |                         |
| <sup>a</sup> 6-11 yıl grubunda 1 ay-5 yıl ve 12-18 yıl gruplarından daha yüksek konjonktivit saptanmıştır.   |                        |                      |                    |                     |                         |

Kawasaki hastalığı olup olmamasına göre hastaların başvuru şikayetleri ve klinik bulguları karşılaştırıldığında ateş süresi, konjonktivit, lenfadenopati ve makülopapüler döküntü açısından iki grup arasında anlamlı fark saptandı. Kawasaki hastalığı olan hastalarda ateş süresinin daha uzun; konjonktivit, makülopapüler döküntü ve lenfadenopatinin daha fazla olduğu saptandı (Tablo 10).

**Tablo 10.** Hastaların Kawasaki hastalığı olup olmamasına göre başvuru şikayetlerinin ve klinik bulgularının karşılaştırılması

|                                                                                                          | Tüm hastalar<br>(n=63) | Kawasaki var<br>(n=14) | Kawasaki yok<br>(n=49) | p      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|--------|
| Ateş süresi (gün)                                                                                        | 3 (2-5)                | 5.5 (5-8,75)           | 3 (2-4)                | <0,001 |
| İshal                                                                                                    | 25 (39,7)              | 3 (21,4)               | 22 (44,9)              | 0,11   |
| Karın ağrısı                                                                                             | 27 (42,9)              | 3 (21,4)               | 24 (49,0)              | 0,07   |
| Kusma                                                                                                    | 7 (11,1)               | 1 (7,1)                | 6 (12,2)               | 0,59   |
| Konjonktivit                                                                                             | 7 (11,1)               | 4 (28,6)               | 3 (6,1)                | 0,02   |
| Makülopapüler döküntü                                                                                    | 8 (12,7)               | 7 (50,0)               | 1 (2,0)                | <0,001 |
| Lenfadenopati                                                                                            | 5 (7,9)                | 4 (28,6)               | 1 (2,0)                | 0,001  |
| Parametreler medyan (25.-75. persantil) ve n (%) olarak verilmiştir.                                     |                        |                        |                        |        |
| Ateş süresinin analizinde Welch's T testi, diğer parametrelerin analizinde Ki-kare testi kullanılmıştır. |                        |                        |                        |        |

Bütün hastalarda tanı için SARS-CoV-2 RT-PCR testi ve SARS-CoV-2 total Ig tetkiki çalışılmıştı. Hastaların, semptomlarının başlamasından önceki dört ila altı hafta içerisinde COVID-19 enfeksiyonu geçiren olgu ile teması sorgulanmıştı. Hastaların tümünün SARS-CoV-2 RT-PCR testleri negatif idi. Elli dört hastanın (%85,7) SARS-CoV-2 total Ig testi pozitif iken, dokuz hastanın (%14,3) negatif olarak tespit edildi. Yirmi bir hastanın (%33,3) dört ila altı hafta içerisinde COVID-19 enfeksiyonu geçiren olgu ile teması varken 42 hastanın (%66,7) yoktu. Hastalardan SARS-CoV-2 total Ig testi negatif gelen dokuz hastanın hepsinin dört ila altı hafta içerisinde COVID-19 enfeksiyonu geçiren olgu ile teması olduğu saptandı (Tablo 11, Tablo 12).

Hastaların COVID-19 olgu teması ve SARS-CoV-2 total Ig tetkikleri yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ , Tablo 11).

**Tablo 11.** Hastaların yaş gruplarına göre COVID-19 olgu temas durumlarının ve SARS-CoV-2 total Ig sonuçlarının karşılaştırılması

|                                                                                                        | Tüm hastalar<br>(n=63) | 1 ay-5 yıl<br>(n=35) | 6-11 yıl<br>(n=15) | 12-18 yıl<br>(n=13) | p    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------|--------------------|---------------------|------|
| COVID-19 olgu teması                                                                                   | 21 (%33,3)             | 14 (%40,0)           | 2 (%13,3)          | 5 (%38,5)           | 0,17 |
| Pozitif SARS-CoV-2 total Ig                                                                            | 54 (%85,7)             | 28 (%80,0)           | 15 (%100,0)        | 11 (%84,6)          | 0,18 |
| Tüm parametreler n (%) olarak verilmiştir. Tüm parametrelerin analizinde Ki-kare testi kullanılmıştır. |                        |                      |                    |                     |      |

Hastaların COVID-19 olgu teması ve SARS-CoV-2 total Ig tetkikleri Kawasaki hastalığı olup olmamasına göre karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ , Tablo 12).

**Tablo 12.** Hastaların Kawasaki hastalığı olup olmamasına göre COVID-19 olgu temas durumlarının ve SARS-CoV-2 total Ig sonuçlarının karşılaştırılması

|                                                                                                        | Tüm hastalar<br>(n=63) | Kawasaki var<br>(n=14) | Kawasaki yok<br>(n=49) | p    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------|
| COVID-19 olgu teması                                                                                   | 21 (%33,3)             | 7 (%50,0)              | 14 (%28,6)             | 0,13 |
| Pozitif SARS-CoV-2 total Ig                                                                            | 54 (%85,7)             | 12 (%85,7)             | 42 (%85,7)             | 1,0  |
| Tüm parametreler n (%) olarak verilmiştir. Tüm parametrelerin analizinde Ki-kare testi kullanılmıştır. |                        |                        |                        |      |

Hemogram parametreleri hastalarda Kawasaki hastalığı olup olmamasına göre karşılaştırıldığında sadece eozinofil sayısında anlamlı fark saptandı ( $p=0,04$ ). Kawasaki hastalığı olan hastaların eozinofil sayıları daha yüksek bulundu (Tablo 13).

**Tablo 13.** Hastaların Kawasaki hastalığı olup olmamasına göre hemogram parametrelerinin karşılaştırılması

|                                                                                                                                                               | Tüm hastalar<br>(n=63) | Kawasaki var<br>(n=14) | Kawasaki yok<br>(n=49) | p           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------|
| Beyaz küre sayısı (/ $\mu$ L)                                                                                                                                 | 13192,06 $\pm$ 7278,13 | 12025 $\pm$ 7003,86    | 13525,51 $\pm$ 7390,87 | 0,49        |
| Lenfosit sayısı (/ $\mu$ L)                                                                                                                                   | 1520 (1000-2410)       | 1210 (807,5-3100)      | 1560 (1090-2220)       | 0,39        |
| Nötrofil sayısı (/ $\mu$ L)                                                                                                                                   | 7900 (5285-11770)      | 7460 (5257,5-9197,5)   | 9310 (5430-13260)      | 0,27        |
| Eozinofil sayısı (/ $\mu$ L)                                                                                                                                  | 20 (0-35)              | 65 (20-150)            | 10 (0-20)              | <b>0,04</b> |
| Platelet sayısı (/ $\mu$ L)                                                                                                                                   | 258000 (203500-326500) | 158500 (116750-362250) | 271000 (224000-307000) | 0,21        |
| Hematokrit (fL)                                                                                                                                               | 36,34 $\pm$ 3,64       | 35,34 $\pm$ 3,2        | 36,63 $\pm$ 3,74       | 0,21        |
| Hemoglobin (g/dL)                                                                                                                                             | 11,99 $\pm$ 1,38       | 11,74 $\pm$ 1,06       | 12,06 $\pm$ 1,46       | 0,36        |
| Parametreler ortalama $\pm$ standart sapma ve medyan (25.-75. persantil) olarak verilmiştir.<br>Tüm parametrelerin analizinde Welch's T testi kullanılmıştır. |                        |                        |                        |             |

Hastaların yaş gruplarına göre karşılaştırma yapıldığında koagülasyon parametrelerinde ve kardiyak markerlarda anlamlı fark bulunmazken, akut faz reaktanlarından prokalsitoninde anlamlı fark bulundu. Prokalsitonin açısından 1 ay-5 yıl ile 6-11 yıl grupları arasında anlamlı fark saptandı ( $p=0,004$ ) ve prokalsitonin değeri 1 ay-5 yıl grubunda anlamlı daha yüksekti. Ayrıca 1 ay-5 yıl ile 12-18 yıl ( $p=0,47$ ) ve 6-11 yıl ile 12-18 yıl ( $p=0,23$ ) grupları arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 14).

**Tablo 14.** Hastaların yaş gruplarına göre koagülasyon parametreleri, akut faz reaktanları ve kardiyak markerlarının karşılaştırılması

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Tüm hastalar<br>(n=63) | 1 ay-5 yıl<br>(n=35) | 6-11 yıl<br>(n=15)    | 12-18 yıl<br>(n=13) | p                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|--------------------------|
| Koagülasyon parametreleri                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                        |                      |                       |                     |                          |
| PT (sn)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 14,39±2,2              | 14,19±2,49           | 15,02±1,53            | 14,31±1,95          | 0,37                     |
| aPTT (sn)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 25,88±4,34             | 26,35±5,08           | 25,95±3,12            | 24,59±3,11          | 0,34                     |
| INR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1,28±0,21              | 1,26±0,24            | 1,33±0,14             | 1,27±0,18           | 0,39                     |
| D-dimer (mg/L)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1,65 (0,74-3,46)       | 1,65 (0,9-3,18)      | 1,12 (0,59-2,05)      | 3,42 (0,77-4,41)    | 0,67                     |
| Fibrinojen (g/L)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 5,56±1,95              | 5,29±1,65            | 5,62±2,38             | 6,21±2,12           | 0,39                     |
| Akut faz reaktanları                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                        |                      |                       |                     |                          |
| Ferritin (mcg/L)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 141 (91,25-265,5)      | 120,5 (75-227)       | 124 (100,5-203,5)     | 266 (151-864)       | 0,10                     |
| Prokalsitonin (mcg/L)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1,56 (0,4-6,09)        | 2,36 (0,66-8,41)     | 0,42 (0,26-1,42)      | 1,68 (0,24-5,98)    | <b>0,006<sup>a</sup></b> |
| CRP (mg/L)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 122,7 (50,75-214,75)   | 125,7 (42,05-220,55) | 77,6 (45-140,2)       | 184,9 (117,9-239,2) | 0,07                     |
| ESH (mm/h)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 48 (27,25-75,25)       | 46 (24-69)           | 33 (26,5-77,5)        | 62,5 (51,5-91,25)   | 0,20                     |
| Kardiyak markerlar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                        |                      |                       |                     |                          |
| Troponin-I (ng/L)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 4,1 (3-6,17)           | 4,21 (3,47-5,76)     | 3,01 (3-3,91)         | 16,54 (3,86-121)    | 0,08                     |
| CK-MB (mcg/L)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1 (1-1)                | 1 (1-1,75)           | 1 (0,82-1,25)         | 1 (0,3-1)           | 0,60                     |
| NT-Pro-BNP (ng/L)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 316,8 (124,9-893,8)    | 346,3 (150,1-751,65) | 262,8 (110,75-939,35) | 350,5 (110,7-1602)  | 0,47                     |
| Parametreler ortalama ± standart sapma ve medyan (25.-75. persantil) olarak verilmiştir.<br>Tüm parametrelerin analizinde Welch's ANOVA testi kullanılmıştır.<br><sup>a</sup> 1 ay-5 yıl ile 6-11 yıl grupları arasında fark saptanırken ( $p=0,004$ ), 1 ay-5 yıl ile 12-18 yıl ( $p=0,47$ ) ve 6-11 yıl ile 12-18 yıl ( $p=0,23$ ) grupları arasında fark saptanmadı |                        |                      |                       |                     |                          |

Hastalarda Kawasaki hastalığı olup olmamasına göre karşılaştırma yapıldığında koagülasyon parametrelerinde, akut faz reaktanlarında ve kardiyak markerlarda gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ , Tablo 15).

**Tablo 15.** Hastaların Kawasaki hastalığı olup olmamasına göre koagülasyon parametreleri, akut faz reaktanları ve kardiyak markerlarının karşılaştırılması

|                                                                                          | Tüm hastalar<br>(n=63) | Kawasaki var<br>(n=14) | Kawasaki yok<br>(n=49) | p    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------|
| Koagülasyon parametreleri                                                                |                        |                        |                        |      |
| PT (sn)                                                                                  | 14,39±2,2              | 14,32±2,15             | 14,41±2,23             | 0,89 |
| aPTT (sn)                                                                                | 25,88±4,34             | 25,15±2,66             | 26,08±4,71             | 0,36 |
| INR                                                                                      | 1,28±0,21              | 1,27±0,2               | 1,28±0,21              | 0,86 |
| D-dimer (mg/L)                                                                           | 1,65 (0,74-3,46)       | 1,95 (1,57-3,92)       | 1,64 (0,7-3,42)        | 0,35 |
| Akut faz reaktanları                                                                     |                        |                        |                        |      |
| Fibrinojen (g/L)                                                                         | 5,56±1,95              | 6±1,74                 | 5,44±2,01              | 0,32 |
| Ferritin (mcg/L)                                                                         | 141 (91,25-265,5)      | 197 (102-840)          | 133 (79-235)           | 0,09 |
| Prokalsitonin (mcg/L)                                                                    | 1,56 (0,4-6,09)        | 3,77 (0,61-6,63)       | 1,38 (0,34-4,45)       | 0,22 |
| CRP (mg/L)                                                                               | 122,7 (50,75-214,75)   | 146,2 (121,8-205,88)   | 101,1 (39,3-214,9)     | 0,28 |
| ESH (mm/h)                                                                               | 48 (27,25-75,25)       | 68 (45,5-91,5)         | 40,5 (24,25-67,5)      | 0,05 |
| Kardiyak markerlar                                                                       |                        |                        |                        |      |
| Troponin-I (ng/L)                                                                        | 4,1 (3-6,17)           | 6,27(4-63,63)          | 3,86 (3-4,81)          | 0,23 |
| CK-MB (mcg/L)                                                                            | 1 (1-1)                | 1 (1-1)                | 1 (1-1,75)             | 0,28 |
| NT-Pro-BNP (ng/L)                                                                        | 316,8 (124,9-893,8)    | 422,2 (153,7-2686)     | 238,55 (117,8-805,93)  | 0,19 |
| Parametreler ortalama ± standart sapma ve medyan (25.-75. persantil) olarak verilmiştir. |                        |                        |                        |      |
| Tüm parametrelerin analizinde Welch's T testi kullanılmıştır.                            |                        |                        |                        |      |

Hastalarda Kawasaki hastalığı olup olmamasına göre karşılaştırma yapıldığında biyokimyasal parametrelerde iki grup arasında anlamlı fark albümin düzeyinde bulundu ( $p<0,001$ ). Kawasaki hastalığı olan hastaların albümin düzeyi daha düşük saptandı (Tablo 16).

**Tablo 16.** Hastaların Kawasaki hastalığı olup olmamasına göre biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

|                                                                                                                                                           | Tüm hastalar<br>(n=63) | Kawasaki var<br>(n=14) | Kawasaki yok<br>(n=49) | p                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------|
| BUN (mg/dL)                                                                                                                                               | 9,62±4,18              | 10,07±6,31             | 9,49±3,42              | 0,75             |
| Kreatinin (mg/dL)                                                                                                                                         | 0,44±0,18              | 0,43±0,2               | 0,44±0,17              | 0,86             |
| AST (u/L)                                                                                                                                                 | 31 (23-38,5)           | 34 (27,25-48,25)       | 29 (23-36)             | 0,73             |
| ALT (u/L)                                                                                                                                                 | 15 (11,5-26,5)         | 34,5 (19,25-43,75)     | 14 (11-17)             | 0,056            |
| Albümin (g/L)                                                                                                                                             | 4±0,57                 | 3,49±0,47              | 4,14±0,51              | <b>&lt;0,001</b> |
| LDH (u/L)                                                                                                                                                 | 303 (275-355,5)        | 309 (279,5-321)        | 300 (271-369)          | 0,43             |
| Sodyum (mmol/L)                                                                                                                                           | 134,48±3,58            | 133,57±4,73            | 134,73±3,19            | 0,40             |
| Potasyum (mmol/L)                                                                                                                                         | 4,25±0,48              | 4,21±0,45              | 4,26±0,49              | 0,72             |
| Trigliserid (mg/dL)                                                                                                                                       | 155 (123-231)          | 194,5 (147,75-263)     | 142 (113,5-229,5)      | 0,60             |
| Parametreler ortalama ± standart sapma ve medyan (25.-75. persantil) olarak verilmiştir.<br>Tüm parametrelerin analizinde Welch's T testi kullanılmıştır. |                        |                        |                        |                  |

Çalışmamızda 63 hastanın 60'ından idrar kültürü, 59'undan kan kültürü alınmıştı. İki hastanın (%3,2) idrar kültüründe, iki hastanın (%3,2) kan kültüründe üreme saptandı. Kan kültüründe üreme olan her iki hastada da stafilokok (Staf. hominis) üremesi saptandı, cilt bulaşı olarak değerlendirildi. İdrar kültüründe üreme olan hastaların bir tanesinde E. coli diğ erinde de E. faecalis üremesi tespit edildi, gaita bulaşı olarak değerlendirildi (Tablo 17, Tablo 18).

Hastaların hiçbirinin toraks radyografilerinde patolojik bulguya rastlanmadı.

Hastaların tamamı ekokardiyografi ile değerlendirildi. On üç hastada (%20,6) ekokardiyografide anormal bulgu saptandı. Bu anormal bulgular; yedi hastada (%11,1) mitral yetmezlik, üç hastada (%4,8) perikardiyal efüzyon, bir hastada (%1,6) hem mitral yetmezlik hem perikardiyal efüzyon, bir hastada (%1,6) aort yetmezliği, bir hastada (%1,6) atriyal septal defekt idi (Tablo 17, Tablo 18).

Hastaların ekokardiyografi bulguları ve kültür sonuçları yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 17).

**Tablo 17.** Hastaların yaş gruplarına göre ekokardiyografi bulguları ve kültür sonuçlarının karşılaştırılması

|                                                                                                        |           | Tüm hastalar<br>(n=63) | 1 ay-5 yıl<br>(n=35) | 6-11 yıl<br>(n=15) | 12-18 yıl<br>(n=13) | p    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------|----------------------|--------------------|---------------------|------|
| Ekokardiyografi<br>bulgusu                                                                             | Anormal   | 13 (20,6)              | 4 (11,4)             | 4 (26,7)           | 5 (38,5)            | 0,10 |
|                                                                                                        | Normal    | 50 (79,4)              | 31 (88,6)            | 11 (73,3)          | 8 (61,5)            |      |
| İdrar kültürü                                                                                          | Üreme var | 2 (3,3)                | 2 (5,9)              | 0 (0,0)            | 0 (0,0)             | 0,45 |
|                                                                                                        | Üreme yok | 58 (96,7)              | 32 (94,1)            | 15 (100,0)         | 11 (100,0)          |      |
| Kan kültürü                                                                                            | Üreme var | 2 (3,4)                | 2 (5,9)              | 0 (0,0)            | 0 (0,0)             | 0,44 |
|                                                                                                        | Üreme yok | 57 (96,6)              | 31 (94,1)            | 14 (100,0)         | 12 (100,0)          |      |
| Tüm parametreler n (%) olarak verilmiştir. Tüm parametrelerin analizinde Ki-kare testi kullanılmıştır. |           |                        |                      |                    |                     |      |

Hastaların ekokardiyografi bulguları ve kültür sonuçları Kawasaki hastalığı olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırıldığında, anormal ekokardiyografi bulgu oranı Kawasaki hastalığı olan hastalarda olmayan hastalara göre anlamlı daha yüksek bulundu ( $p<0,001$ ). Kawasaki hastalığı olan hastalardan dört hastada (%6,4) mitral yetmezlik, üç hastada (%4,8) perikardiyal efüzyon, bir hastada (%1,6) hem perikardiyal efüzyon hem mitral yetmezlik, bir hastada (%1,6) da aort yetmezliği saptandı (Tablo 18).

**Tablo 18.** Hastaların Kawasaki hastalığı olup olmamasına göre ekokardiyografi bulguları ve kültür sonuçlarının karşılaştırılması

|                                                                                                        |           | Tüm hastalar<br>(n=63) | Kawasaki var<br>(n=14) | Kawasaki yok<br>(n=49) | p      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------|------------------------|------------------------|--------|
| Ekokardiyografi bulgusu                                                                                | Anormal   | 13 (20,6)              | 9 (64,3)               | 4 (8,2)                | <0,001 |
|                                                                                                        | Normal    | 50 (79,4)              | 5 (35,7)               | 45 (91,8)              |        |
| İdrar kültürü                                                                                          | Üreme var | 2 (3,3)                | 0 (0,0)                | 2 (4,2)                | 0,47   |
|                                                                                                        | Üreme yok | 58 (96,7)              | 12 (100,0)             | 46 (95,8)              |        |
| Kan kültürü                                                                                            | Üreme var | 2 (3,4)                | 0 (0,0)                | 2 (4,3)                | 0,47   |
|                                                                                                        | Üreme yok | 57 (96,6)              | 12 (100,0)             | 45 (95,7)              |        |
| Tüm parametreler n (%) olarak verilmiştir. Tüm parametrelerin analizinde Ki-kare testi kullanılmıştır. |           |                        |                        |                        |        |

Hastalara uygulanan tedavilere bakıldığı zaman hastaların IVIG, steroid, aspirin, enoksaparin ve antibiyotik tedavileri aldığı saptandı. Tüm hastaların IVIG tedavisi aldığı saptandı. Hastaların hepsi 2 g/kg dozundan bir defa IVIG tedavisi almış idi. Tüm hastaların steroid tedavisi aldığı tespit edildi. Hastaların hepsi metilprednizolon tedavisini 2 mg/kg/gün başlangıç dozundan ve azaltarak 14 gün almıştı. Hastaların 20 tanesinin (%31,7) aspirin tedavisi aldığı bulundu. Aspirin tedavisi alan tüm hastalar tedavilerini 4 mg/kg/gün dozundan ve 14 gün almıştı. Hastaların yedi tanesinin (%11,1) enoksaparin tedavisi aldığı saptandı. Enoksaparin tedavisi alan tüm hastalar tedavilerini 2 mg/kg/gün dozundan ve 14 gün almıştı (Tablo 19, Tablo 20).

Hastaların aldığı tedaviler-yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında yaş grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ , Tablo 19).

**Tablo 19.** Hastaların yaş gruplarına göre aldığı tedavilerin dağılımı

|                                                                                                                                           | Tüm hastalar<br>(n=63) | 1 ay-5 yıl<br>(n=35) | 6-11 yıl<br>(n=15) | 12-18 yıl<br>(n=13) | p     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------|--------------------|---------------------|-------|
| IVIG                                                                                                                                      | 63 (100,0)             | 35 (100,0)           | 15 (100,0)         | 13 (100,0)          |       |
| Steroid                                                                                                                                   | 63 (100,0)             | 35 (100,0)           | 15 (100,0)         | 13 (100,0)          |       |
| Aspirin                                                                                                                                   | 20 (31,7)              | 11 (31,4)            | 4 (26,7)           | 5 (38,5)            | 0,80  |
| Enoksaparin                                                                                                                               | 7 (11,1)               | 4 (11,4)             | 1 (6,7)            | 2 (15,4)            | >0,05 |
| IVIG: İntravenöz İmmünglobulin. Tüm parametreler n (%) olarak verilmiştir.<br>Tüm parametrelerin analizinde Ki-kare testi kullanılmıştır. |                        |                      |                    |                     |       |

Hastaların aldığı tedaviler Kawasaki hastalığı olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırıldığında sadece aspirin tedavisi açısından anlamlı fark bulundu. Aspirin tedavisi alanların oranı Kawasaki hastalığı olanlarda Kawasaki hastalığı olmayanlara kıyasla anlamlı daha yüksek olarak bulundu ( $p<0,001$ ). Diğer tedaviler açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ , Tablo 20).

**Tablo 20.** Hastaların Kawasaki hastalığı olup olmamasına göre aldığı tedavilerin dağılımı

|                                                                                                                                           | Tüm hastalar<br>(n=63) | Kawasaki var<br>(n=14) | Kawasaki yok<br>(n=49) | p                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------|
| IVIG                                                                                                                                      | 63 (100,0)             | 14 (100,0)             | 49 (100,0)             |                  |
| Steroid                                                                                                                                   | 63 (100,0)             | 14 (100,0)             | 49 (100,0)             |                  |
| Aspirin                                                                                                                                   | 20 (31,7)              | 10 (71,4)              | 10 (20,4)              | <b>&lt;0,001</b> |
| Enoksaparin                                                                                                                               | 7 (11,1)               | 1 (7,1)                | 6 (12,2)               | 0,59             |
| IVIG: İntravenöz İmmünglobulin. Tüm parametreler n (%) olarak verilmiştir.<br>Tüm parametrelerin analizinde Ki-kare testi kullanılmıştır. |                        |                        |                        |                  |

Çalışmaya dahil olan hastaların medyan intravenöz antibiyotik alma süresi 7 gün olarak bulundu. Hastaların bir kısmı tekli antibiyotik tedavisi alırken bazı hastalar kombinasyon şeklinde antibiyotik tedavilerini almıştı (Tablo 21).

**Tablo 21.** Hastaların aldığı antibiyotiklerin dağılımı

|                                            | n=63      |
|--------------------------------------------|-----------|
| Seftriakson                                | 43 (68,0) |
| Sefotaksim                                 | 3 (4,8)   |
| Teikoplanin                                | 1 (1,6)   |
| Seftriakson + Klindamisin                  | 8 (12,8)  |
| Seftriakson + Vankomisin                   | 3 (4,8)   |
| Seftriakson + Metronidazol                 | 2 (3,2)   |
| Sefotaksim + Klindamisin                   | 2 (3,2)   |
| Sefotaksim + Vankomisin                    | 1 (1,6)   |
| Tüm parametreler n (%) olarak verilmiştir. |           |

## 5. TARTIŞMA

MIS-C birçok sistemi tutabilen hiperinflamatuvar bir hastalıktır ve klinik seyri değişkendir. Ana semptomu ateştir ve bununla birlikte tuttuğu sistemlere ait klinik ve laboratuvar bulguları ile kendini göstermektedir. Kawasaki hastalığına benzer bulgularla da ortaya çıkabilmektedir. Ağır vakalarda şok tablosu, yoğun bakım ihtiyacı ve ölüm görülebilmektedir (2,36,46).

Çalışmamızda hastaların ortalama yaşı  $6,13 \pm 4,62$  yıl olarak bulundu. Literatürde benzer yöntemle yapılan çalışmalar incelendiğinde MIS-C hastalarının ortalama yaşının 6-9,3 yıl arasında değiştiği görülmektedir (46,54-61). Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar literatürdeki sonuçlar ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda yaş gruplarına bakıldığında en fazla hasta 1 ay-5 yıl grubunda idi. Otuz beş hastanın (%55,6) 1 ay-5 yıl, 15 hastanın (%23,8) 6-11 yıl, 13 hastanın (%20,6) 12-18 yıl aralığında olduğu saptandı. Literatürde benzer yaş grubu sınıflaması yapılan çalışmalara bakıldığında ülkemizde 614 hasta ile yapılan çalışmada ve ABD’de 99 hasta ile yapılan çalışmada sırası ile 5-11 yaş ve 6-12 yaş arasındaki yaş gruplarında MIS-C daha sık saptanmıştır (34,60). Payne ve ark. ve Gupta ve ark. yaptığı çalışmalarda ise 5 yaş altında MIS-C’nin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (59,62). Kliniğimizde takip ettiğimiz en küçük hasta dokuz aylık olup en büyük hasta 17 yaşında idi. Bazı çalışmalarda MIS-C’nin gebelik sürecinde COVID-19 hastalığı geçiren veya teması olan anneden geçen antikorlar ile yenidoğan döneminde de görüldüğü rapor edilmiştir (63,64). Bu bilgiler ışığında MIS-C’nin yenidoğan döneminden itibaren tüm çocukluk yaş gruplarında görülebileceği anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda hastaların cinsiyet özelliklerini değerlendirdiğimizde 26 hastanın (%41,3) kız, 37 hastanın (%58,7) erkek olduğu tespit edildi. ABD’de 1080 hastanın tarandığı çalışmada bu oran %56 erkek, %44 kız olarak saptanırken ülkemizde 614 hastanın tarandığı çok merkezli çalışmada bu oran %57,7 erkek, %42,3 kız olarak saptanmıştır (60,65). Bizim sonuçlarımızın literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir. Literatürdeki benzer diğer çalışmalarda da MIS-C hastalığının erkek çocuklarda kız çocuklara nazaran daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (34,55,56,66).

Tüm bu bilgiler ışığında erkek çocuklarda MIS-C'nin kız çocuklardan daha fazla görüldüğü söylenebilir.

Kawasaki hastalığının insidansı ülkeler arasında mevsimsel farklılıklar göstermektedir. Bazı ülkelerde (Japonya, Kanada) kış aylarında daha sık olduğu bildirilirken bazı ülkelerde (Kore) tam aksine yaz aylarında daha sık olduğu bildirilmiştir (67). MIS-C'nin mevsimsel özelliklerini değerlendiren çalışma çok sınırlı olmakla birlikte Libya'da yapılan bir çalışmada MIS-C'nin yaz aylarında daha fazla olduğu rapor edilmiştir (68). Çalışmamızda hastaların başvurularının mevsimsel özelliklerine bakıldığı zaman 6 hastanın (%9,5) sonbahar, 13 hastanın (%20,6) kış, 20 hastanın (%31,8) ilkbahar, 24 hastanın (%38,1) ise yaz mevsiminde başvurduğunu tespit edildi. Bu bilgiler ışığında MIS-C'nin yaz aylarında daha sık görülebileceği düşünülebilir. Yine de mevsimsel özellikleri değerlendiren daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

MIS-C'nin klinik prezentasyonu inkomplet veya komplet Kawasaki Hastalığı şeklinde görülebilmektedir (34). Ülkemizde yapılan iki çalışmaya bakıldığında MIS-C kliniğinin inkomplet veya komplet Kawasaki hastalığı şeklinde görülme oranını Türe ve ark. %40,5; Çiftdoğan ve ark. ise %45,1 olarak bildirmişlerdir (60, 69). Whittaker ve ark. tarafından ABD'de 58 hastanın değerlendirildiği çalışmada ise bu oran %22,4 olarak rapor edilmiştir (70). Çalışmamızda hastaların klinik özelliklerine bakıldığında inkomplet veya komplet Kawasaki Hastalığı 14 hastada (%22,2) saptanırken 49 hastada (%77,8) saptanmamıştır. Çalışmalar arasındaki farklılıkların; değerlendirilen hasta sayılarının farklılığından, etnik ve bölgesel farklılıklardan kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

Literatürdeki çalışmalara bakıldığı zaman hastaların hastanede medyan yatış sürelerinin 6-10 gün arasında değiştiği görülmektedir (34,71-74). Çalışmamızda medyan yatış süresi sekiz gün olarak bulundu. Bu süre literatürdeki yatış süreleri ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda hastaların hastanede medyan yatış süreleri yaş grupları arasında ve Kawasaki hastalığı olan ile olmayan gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark göstermediği saptandı. Literatürde yapılan çalışmalardaki karşılaştırmalarda da gruplar arasında anlamlı farklar olmadığı görülmektedir (34,75).

Çalışmamızda hastaların sosyodemografik özellikleri yaş grupları arasında karşılaştırıldığında ülkemizde yapılmış olan çalışma (60) ile uyumlu olarak tüm yaş gruplarında erkek cinsiyet oranının daha fazla olduğu tespit edildi. Çalışmamızda tüm yaş gruplarında ilkbahar ve yaz aylarında MIS-C daha sık görüldüğü saptandı.

Çalışmamızda hastaların sosyodemografik özellikleri Kawasaki hastalığı olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırıldığında iki grupta da erkek cinsiyette hastaların sıklığının fazla olduğu saptandı. Bu bulgularımız ülkemizde Çiftdoğan ve ark. yaptığı çalışmanın sonuçları ile uyumludur (60). Literatürdeki iki çalışmada MIS-C olgularından Kawasaki hastalığı olanların olmayanlara kıyasla daha düşük yaşta olduğu bildirilmiştir (60,75). Çalışmamızda Kawasaki hastalığı olmayanlar olanlara kıyasla daha düşük yaşta olmakla birlikte iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamız ile literatür arasındaki bu uyumsuzluğu bizim Kawasaki hastalığı olan olgu sayımızın diğer çalışmalara kıyasla daha az olmasına bağlamaktayız.

MIS-C hastalarının altta yatan ek hastalık durumları birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Türkiye’de 614 hasta ile yapılan MIS-C çalışmasında hastaların %11,8’inde altta yatan ek hastalık olduğu bildirilmiştir (60). Literatürde bir sistematik review çalışmasında ise hastaların yarısına yakınında ek hastalık olduğu ve obezitenin de bu ek hastalık grubu içerisindeki payının yarıdan fazla olduğu rapor edilmiştir (72). Yağ dokusunda daha fazla SARS-CoV-2 bağlayıcı reseptör bulunması, inflamatuvar hücrelerin birikmesi ve obez kişilerde solunum fonksiyonunun bozuk olması COVID-19 ve MIS-C için risk faktörü olabileceği öngörülmüştür (72). Çalışmamızda hastalarda ülkemizdeki çalışma ile benzer oranlarda ek hastalık saptanırken literatüre kıyasla daha az oranda idi (60,72). Hastaların etnik kökenlerinin, kronik hastalık ve obezite oranlarının toplumlar arasındaki farklılıkları düşünüldüğünde çalışmalar arasında farklılıklar olabileceği kanaatine varıldı.

CDC ve WHO tarafından belirlenen MIS-C tanı kriterleri içerisinde ateş bulunmaktadır (49,50). CDC tanı kriterleri içerisinde ateşin tanımı 24 saatten fazla devam eden kanıtlanmış 38 derece üzeri olmalı veya 24 saatten fazla devam ettiğinin subjektif bildirimi olmalı şeklindedir (50). Çalışmamızda medyan ateş süresi 3 gün olarak saptandı. Ateş süresi yaş grupları arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmazken Kawasaki hastalığı olan ve olmayan gruplar arasında

karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı. Kawasaki hastalığı olan hastaların ateş süresi olmayan hastalara göre anlamlı daha yüksek bulundu. İsrail’de Bar-Meir ve ark. tarafından yapılan çalışmada Kawasaki hastalığı olan MIS-C hastalarının ortalama ateş süresi  $4,4 \pm 2$  gün saptanırken Kawasaki hastalığı olmayan MIS-C hastalarının ortalama ateş süresinin  $3,7 \pm 1$  gün olarak saptandığı ve gruplar arasında anlamlı fark bulunduğu bildirilmiştir. Gerek komplet gerekse inkomplet Kawasaki hastalığının tanısında beş günden uzun süren ateş yer almaktadır (76). Bunların neticesinde Kawasaki hastalığı kliniği olan MIS-C’lerde Kawasaki hastalığı kliniği olmayan MIS-C’lere kıyasla ateş süresinin daha uzun olduğu kanaatine varıldı.

MIS-C’nin şikayetleri ve klinik bulguları geniş yelpazede görülmektedir. Hastalarda gastrointestinal, mukokutanöz, nörolojik, hematolojik, alt ve üst solunum sistemine ait çeşitli şikayetler ve klinik bulgular değişen oranlarda görülebilmektedir. Literatürde İngiltere, Fransa, ABD, Hindistan ve Türkiye’de yapılan çalışmalarda hastaların klinik bulguları ve şikayetlerinin görülme oranlarının farklı olduğu görülmektedir. Bunlar %4-10 artralji, %25-29 baş ağrısı, %42-52 ishal, %53-61 karın ağrısı, %45-58 kusma %42-81 konjonktivit, %2-3 konvülziyon %33-76 ciltte döküntü, %6-16 lenfadenopati olarak bildirilmiştir (34,60,61,70,77). Çalışmamızda hastaların ishal, kusma, karın ağrısı ve lenfadenopati literatür ile benzer sıklıkta saptanırken; artralji, baş ağrısı, konjonktivit ve ciltte döküntü daha az sıklıkta saptandı.

Hastaların şikayetleri ve klinik bulgularının yaş gruplarına göre karşılaştırılmasında anlamlı fark sadece konjonktivitte bulundu ve 6-11 yaş grubunda konjonktivit oranı %26,7 ile diğer iki yaş grubundan daha yüksek bulundu. Türkiye’de 614 hasta ile yapılan çalışmada çalışmamıza benzer şekilde 5-12 yaş aralığındaki hastalarda konjonktivitin daha fazla olduğu rapor edilmiştir (60). Her iki çalışmada da konjonktivitin benzer yaş aralığında daha sık olması Kawasaki hastalığı kliniği olan MIS-C hastalarının bu yaş aralığında daha sık görülmesine bağlanmaktadır.

Çalışmamızda hastaların Kawasaki hastalığı olup olmamasına göre başvuru şikayetlerinin ve klinik bulgularının karşılaştırılmasında karın ağrısı Kawasaki olmayan hastalarda İngiltere’de Whittaker ve ark. tarafından yapılan çalışma ile benzer şekilde daha fazla oranda bulunurken; konjonktivit, ciltte döküntü ve lenfadenopati Kawasaki olanlarda belirgin daha yüksek oranda saptandı (70). Konjonktivit, cilt döküntüsü ve lenfadenopatinin Kawasaki hastalığının tanı kriterleri arasında

olmasından dolayı bu bulguların Kawasaki hastalığı olan MIS-C hastalarında daha fazla görüldüğü kanaatine varıldı.

Türkiye’de ve ABD’deki çalışmalarda AA semptomları ile başvuru MIS-C tanısı alan olgu sunumları bildirilmiştir (41,78,79). Çalışmamızda üç hastada AA olduğu saptandı. Literatürdeki olgu sunumları ile benzer olarak hastaların birisi 1 ay-5 yıl aralığında iken ikisi 6-11 yıl aralığında idi. Rouva ve ark. tarafından yapılan sistematik review çalışmasında MIS-C hastalarının %30,9’unda akut batın bulguları olduğu ve akut batın bulguları olan hastaların %26,3’ünün de akut apandisit ve obstrüktif ileus gibi cerrahi gerektiren vakalar olduğu bildirilmiştir (43).

Geçirilmiş veya yeni geçirilmekte olan SARS-CoV-2 enfeksiyon kanıtı MIS-C tanı kriterleri içerisinde yer almaktadır. SARS-CoV-2 total Ig veya IgG testleri de bu bağlamda RT-PCR testi ve COVID-19 olgusu ile temas ile birlikte kullanılmaktadır. Tüm hastaların SARS-CoV-2 total Ig veya IgG testleri pozitif olmayabilir. Literatürde yapılan çalışmalarda %77-90 hastada pozitif olduğu görülmektedir (58,60,70,71). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hastaların %85,7’sinde pozitif SARS-CoV-2 total Ig saptandı. İlave olarak, total Ig’si negatif saptanan hastaların tamamının COVID-19 olgu teması bulunmaktaydı. Kawasaki hastalığı olmayan MIS-C hastalarında seroloji pozitifliğinin daha yüksek olduğu İsrail ve ABD’de yapılan iki çalışmada bildirilmiştir (70,75). Literatürden farklı olarak çalışmamızda Kawasaki hastalığı olan ve olmayan gruplar arasında seroloji pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmadı. Türkiye’de Haslak ve ark tarafından yapılan çalışmada 13-18 yaş aralığındaki hastalarda seroloji pozitifliğinin daha düşük olduğu rapor edilmiştir (58). Çalışmamızda ise seroloji pozitifliği açısından yaş grupları arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Çalışmamızda seroloji pozitifliği açısından hem yaş grupları hem de Kawasaki hastalığı olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark olmamasını, literatürde anlamlı fark bulan çalışmalara kıyasla Kawasaki hastalığı olan hasta sayımızın daha az olmasına bağladık.

MIS-C’nin tam kan sayımı bulguları arasında lökositoz ile beraber nötrofili, lenfopeni ve trombositopeni yer almaktadır (34,70,72). Ahmed ve ark. tarafından 662 hastanın değerlendirildiği sistematik review çalışmasında hastaların ortalama beyaz küre sayısı  $13,2 \pm 0,8 \times 10^3/\mu\text{L}$ , trombosit sayısı  $215 \pm 11,4 \times 10^3/\mu\text{L}$ , hemoglobin değeri ise  $10,2 \pm 0,8 \text{ g/dL}$  olarak rapor edilmiştir. Yine aynı çalışmada hastaların ortalama

nötrofil yüzdesinin  $80,7 \pm 7,8$  ile artmış, lenfosit yüzdesinin ise  $9,8 \pm 0,8$  ile azalmış olduğu bildirilmiştir (72). Türk MIS-C grubunun 614 hasta ile yaptığı çalışmada medyan beyaz küre sayısı 9500 (6380–13,900) / $\mu$ L, nötrofil sayısı 7220 (4397–10785) / $\mu$ L, lenfosit sayısı 1180 (700–2010) / $\mu$ L, eozinofil sayısı 70 (10–170) / $\mu$ L, trombosit sayısı 190 (131–285)  $10^3$ / $\mu$ L, hemoglobin düzeyi 11,5 (10,5–12,5) g/dL olarak bildirilmiştir (60). Çalışmamızda hastaların ortalama beyaz küre sayısı  $13192,06 \pm 7278,13$  / $\mu$ L, medyan lenfosit sayısı 1520 (1000-2410) / $\mu$ L, nötrofil sayısı 7900 (5285-11770) / $\mu$ L, eozinofil sayısı 20 (0-35) / $\mu$ L ve ortalama trombosit sayısı  $276571,43 \pm 135732,15$  / $\mu$ L, hemoglobin  $11,99 \pm 1,38$  g/dL, hematokrit  $36,34 \pm 3,64$  fL olarak saptandı. Bulgularımız her iki çalışmanın bulguları ile uyumluydu.

Çalışmamızda Kawasaki hastalığı olan ve olmayan MIS-C hastaları karşılaştırıldığında Kawasaki hastalığı olanların eozinofil sayısının olmayanlara kıyasla daha yüksek olduğu tespit edildi. Türk MIS-C grubunun 614 hasta ile yaptığı çalışmada Kawasaki hastalığı olan MIS-C hastalarında, olmayanlara kıyasla daha düşük beyaz küre, lenfosit ve trombosit sayısı ve daha yüksek eozinofil sayısı bulunduğu bildirilmiştir (60). İsrail’de yapılan bir çalışmada ise Kawasaki hastalığı olmayan MIS-C hastalarında olanlara kıyasla daha düşük lenfosit ve trombosit sayıları saptandığı rapor edilmiştir (75).

MIS-C immün sistemin anormal ve şiddetli yanıtı sonucunda gelişmektedir (80). İnflamatuvar medyatörlerin yoğun salınımı ile beraber gelişen hiperinflamasyon ile karakterizedir ve laboratuvarında inflamatuvar belirteçlerde (ferritin, CRP, ESH, prokalsitonin) yükseklikler görülmektedir (80). Miyokardiyal ve hematolojik sistem tutulumun da görüldüğü MIS-C’de kardiyak belirteç ve koagülasyon parametrelerinde yükseklikler görülebilmektedir (72,81). Ahmed ve ark. tarafından 662 hastanın değerlendirildiği sistematik review çalışmasında hastaların ortalama CRP düzeyinin  $160 \pm 7,0$  mg/L, ferritin düzeyinin  $977 \pm 55,8$  ng/mL, prokalsitonin düzeyinin  $30,5 \pm 2,1$  ng/mL, ESH düzeyinin  $59,4 \pm 9,1$  mm/h olduğu bildirilmiştir (72). Türk MIS-C grubunun 614 hasta ile yaptığı çalışmada hastaların medyan CRP düzeyinin 140 (83–207) mg/L, ferritin düzeyinin 302 (147–576) mcg/L, ESH düzeyinin 42 (22–69,2) mm/h, prokalsitonin düzeyinin 2 (0,54–9) mcg/L olduğu rapor edilmiştir (60). Çalışmamızda CRP düzeyi 122,7 (50,75-214,75) mg/L, ferritin düzeyi 141 (91,25-265,5) mcg/L, ESH düzeyi 48 (27,25-75,25) mm/h, prokalsitonin düzeyi 1,56 (0,4-

6,09) mcg/L olarak saptanmış olup Türkiye’de yapılan çalışma ile benzer özellikte olduğu görülmektedir. Hastaların akut faz reaktanları, kardiyak markerları ve koagülasyon parametrelerini Kawasaki hastalığı olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırdığımızda farklılık saptamazken yaş grupları arasında karşılaştırdığımızda 1 ay-5 yıl grubundaki hastalarda daha yüksek prokalsitonin seviyeleri tespit edildi. Bar-Meir ve ark. ve Whittaker ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda Kawasaki hastalığı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında akut faz reaktanları, kardiyak markerlar ve koagülasyon parametrelerinin benzer özellikte olduğu bildirilmiştir (70,75). Türkiye’de 614 hasta ile yapılan çalışmada ise Kawasaki hastalığı olan MIS-C hastalarında olmayanlara kıyasla daha yüksek troponin, NT-Pro-BNP, fibrinojen, D-dimer prokalsitonin ve ferritin seviyeleri olduğu rapor edilmiştir (60). Literatürde yaş grupları arasında yapılan karşılaştırmada küçük çocuklarda daha yüksek D-dimer seviyeleri ve daha düşük CRP, ferritin, troponin, prokalsitonin seviyeleri olabileceği de bildirilmiştir (80).

MIS-C’de biyokimyasal parametrelere bakıldığında hipoalbuminemi, hiponatremi, LDH, trigliserid ve karaciğer aminotransferaz düzeylerinde yükseklik görülebilmektedir (1,2). Çiftdoğan ve ark. tarafından Türkiye’de yapılan çalışmada medyan LDH 299 (242–355) U/L, AST 30 (23–47) mcg/L, ALT 22 (14–41) mcg/L, albümin 3,43 (3–3,9) g/dL, sodyum 134 (132-137) mmol/L, üre 19 (13–27) mg/dL, kreatinin 0,48 (0,36–0,64) mg/dL, trigliserid 156 (105–231) mg/dL olarak bildirilmiştir (60). Kaushik ve ark. tarafından ABD’de 33 hasta ile yapılan çalışmada ise medyan AST 48 (27-69) mcg/L, ALT 36 (28-53) mcg/L, albümin 3,5 (2,6-3,9) g/dL, sodyum 136 (135-139) mEq/L, BUN 12 (9-16) mg/dL, kreatinin 0,6 (0,4-1,1) mg/dL, trigliserid 129 (108-191) mg/dL olarak rapor edilmiştir (71). Çalışmamızda hastaların biyokimyasal parametrelerinin sonuçları bu çalışmaların sonuçları ile uyumluydu. Kawasaki hastalığı olan hastalarda albümin düzeyi olmayan gruba göre daha düşük bulundu. Literatürde Türkiye’de 614 hasta ile yapılan çalışmada da benzer şekilde Kawasaki hastalığı olan MIS-C hastalarının albümin düzeylerinin daha düşük olduğu rapor edilmiştir (60).

WHO ve CDC tarafından belirlenen MIS-C tanı kriterleri içerisinde inflamasyonun başka hiçbir mikrobiyal nedeninin olmaması ve mevcut klinik durumu açıklayacak başka bir tanının olmaması yer almaktadır (49,50). Çalışmamızda MIS-C

tanısı konulmadan önce hastaların kliniğini açıklayacak mikrobiyal sebeplerin araştırılması için hastaların idrar ve kan kültürleri değerlendirildi. Kan kültüründe üreme olan her iki hastada da stafilokok (Staf. hominis) üremesi görüldü ve cilt bulaşı olarak değerlendirildi. İdrar kültüründe üreme olan hastaların bir tanesinde E.coli diğerinde de E.faecalis üremesi görüldü ve gaita bulaşı olarak değerlendirildi.

Fransa'da Toubiana ve ark. tarafından 18 hasta ile yapılan prospektif çalışmada MIS-C hastaların %44'ünün toraks radyografilerinde buzlu cam opasiteleri, lokal yamasal infiltrasyonlar ve interstisyel anormallikler olduğu bildirilmiştir (77). Hameed ve ark. tarafından yapılan ve 35 hastayı içeren çalışmada hastaların %46'sında anormal toraks radyografisi bulguları bildirilmiştir (82). Bu anormal bulgular içerisinde en sık santral bronşial duvar kalınlaşması, perihiler interstisyel infiltrasyon; daha az sıklıkta da perihiler opasiteler, pulmoner ödem ve plevral efüzyonun yer aldığı rapor edilmiştir. Hiçbir hastanın alt solunum yolu semptomları göstermediğini; bulguların daha çok hava yolu inflamasyonuna bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca toraks radyografisinde perihiler opasiteler, pulmoner ödem ve plevral efüzyon olan hastalarda kardiyak disfonksiyon olduğunu, şok geliştiğini ve hastalara sıvı resüsitasyonu uygulandığını; bu bulguların da kardiyak disfonksiyon, hipoalbüminemi, aşırı sıvı yüklenmesi veya bunların bir kombinasyonunun sonucu olduğunu bildirmişlerdir (82). Çalışmamızda hastaların hiçbirinin toraks radyografilerinde patolojik bulgu saptanmadı. Patolojik bulgu saptanmamasını, servisimizde kardiyak disfonksiyon veya şok gelişen ağır klinikte MIS-C hastasının takip edilmemiş olmasına bağladık.

Matsubara ve ark. tarafından yapılan çalışmada %46 hastada mitral yetmezlik, %32 hastada perikardiyal efüzyon saptandığı; bununla beraber MIS-C hastalarının çoğunda koroner arterlerin korunduğu bildirilmiştir (47). Verdoni ve ark. tarafından 10 hasta ile yapılan çalışmada da benzer şekilde dört hastada (%40) mitral yetmezlik, dört hastada (%40) perikardiyal efüzyon saptandığı bildirilmiştir (37). Belhadjer ve ark. tarafından yapılan çalışmada hastaların %17'sinde koroner arterlerde dilatasyon, %8,5'inde perikardiyal efüzyon saptandığı rapor edilmiştir (83). Çalışmamızda yedi hastada (%11,1) mitral yetmezlik, üç hastada (%4,8) perikardiyal efüzyon, bir hastada (%1,6) hem mitral yetmezlik hem perikardiyal efüzyon, bir hastada (%1,6) aort yetmezliği, bir hastada (%1,6) atriyal septal defekt saptandı. Yaş grupları arasında

yapılan karşılaştırmada ekokardiyografi bulgularında fark bulunmazken Kawasaki hastalığı olan hastaların olmayanlara kıyasla ekokardiyografilerinde daha fazla anormallik saptandı.

MIS-C tedavisinde hedef; şok gibi yaşamı tehdit edebilen durumları kontrol altına almak, tutulan organların işlevlerini eski haline getirmek, inflamasyonu baskılamak ve neticede mortalite ile morbiditeyi azaltmaktır. Bu amaçla hastalarda destekleyici tedaviler, antibiyotikler, IVIG, kortikosteroidler, antiplateletler, antikoagülanlar ve biyolojik ajanlar (anakinra vb.) kullanılmaktadır (5,6). Çalışmamızda tüm hastalar IVIG ve kortikosteroid tedavisi alırken %31,7 hastanın aspirin, %11,1 hastanın enoksaparin tedavilerini aldığı saptandı. Ayrıca yaş grupları arasında uygulanan tedaviler açısından fark bulunmamakla birlikte Kawasaki hastalığı olanların olmayanlara kıyasla daha fazla aspirin tedavisi aldığı saptandı. Kawasaki hastalığı olanlarda aspirinin daha fazla kullanılması, bu hastalarda kardiyak etkilenenin daha fazla olmuş olmasıyla açıklanabilmektedir.

Literatürde MIS-C'nin tedavi yönetiminde ampirik antibiyotik başlanmasının gerekli olduğuna dair bilgi bulunmamaktadır. Bununla birlikte MIS-C'nin belirti ve bulguları; tanısının erken konması ve tedavisinin bir an önce başlanması gerekli olan sepsis, toksik şok sendromu, miyokardit, apandisit veya menenjit gibi hastalıklarla benzerlik göstermektedir. Bu nedenle bu hastalık süreçlerinin göz önünde bulundurulması, değerlendirilmesi ve gerekirse ampirik antibiyotik tedavisine başlanması önerilmektedir (84). Çalışmamızda hastalara tekli veya kombinasyon şeklinde ampirik antibiyotik tedavisi başlandığı, kültür sonuçlarına ve hastanın kliniğine göre bu tedavilerin sonlandırıldığı tespit edildi.

Sonuç olarak, çalışmamızda MIS-C'yi sosyodemografik, klinik, laboratuvar, görüntüleme ve tedavi özellikleri ile kapsamlı bir şekilde değerlendirmeye çalıştık. MIS-C, SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonra gelişen ve geniş yelpazede klinik bulguları olan hiperinflamatuvar bir hastalık olduğundan tanısının erken konup etkin tedavi verilmesi hastalığa bağlı oluşabilecek mortalite ve morbiditeyi azaltacaktır. Ayrıca elde ettiğimiz sonuçların, MIS-C'nin farkındalığını ve klinik, tanı ve tedavi özellikleri açısından bilinirliğini artırarak klinisyenlere katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmaya dahil edilen 63 hastanın yaş ortalaması  $6,13 \pm 4,62$  yıl olarak tespit edildi. Kliniğimizde takip ettiğimiz en küçük hasta dokuz aylık iken en büyük hasta 17 yaşında idi.

Otuz beş hasta (%55,6) 1 ay-5 yaş, 15 hasta (%23,8) 6-11 yaş, 13 hasta (%20,6) 12-18 yaş aralığında idi. Hastaların 26'sı (%41,3) kız, 37'si (%58,7) erkekti.

Hastaların mevsimsel dağılımına bakıldığında en sık hasta ilkbahar (%31,8) ve yaz (%38,1) mevsimlerinde tespit edildi.

Hastaların hastanede medyan yatış süresinin 8 gün olduğu saptandı.

Hastaların 14'ünde (%22,2) Kawasaki hastalığı mevcut iken 49 hastada (%77,8) mevcut değildi.

Çalışmamızda hastaların başvuru şikayetleri ve klinik bulguları çeşitlilik göstermekteydi. En sık gastrointestinal sisteme ait şikayetler (ishal, kusma, karın ağrısı) mevcut olmakla birlikte hastalarda artralji, baş ağrısı, konvülziyon şikayetleri ve konjonktivit, makülopapüler döküntü, lenfadenopati bulguları vardı. Kawasaki hastalığı olan MIS-C hastalarında konjonktivit, makülopapüler döküntü ve lenfadenopati bulguları daha sık saptandı (sırasıyla  $p=0,02$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,001$ ).

Hastaların büyük çoğunluğunun (%85,7) SARS-CoV-2 total Ig testi pozitif saptandı. Negatif test saptanan hastaların hepsinin COVID-19 olgu teması mevcuttu.

Çalışmamızda hastalarda değişen oranlarda beyaz küre yüksekliği ve lenfosit sayısında düşüklük saptandı. Hastaların akut faz reaktanlarında artış saptandı. Bununla beraber hastalarda değişen oranlarda kardiyak markerlarda artış ve koagülasyon parametrelerinde bozulmalar olduğu tespit edildi.

Yedi hastada (%11,1) mitral yetmezlik, üç hastada (%4,8) perikardiyal efüzyon, bir hastada (%1,6) hem mitral yetmezlik hem perikardiyal efüzyon, bir hastada (%1,6) aort yetmezliği, bir hastada (%1,6) atriyal septal defekt saptandı.

Kawasaki hastalığı olan MIS-C hastalarının ekokardiyografilerinde olmayan hastalara göre daha fazla anormallik tespit edildi ( $p<0,001$ ).

Tüm hastalar IVIG ve kortikosteroid tedavisi almıştı. Hastalar 2 g/kg dozundan, birer defa IVIG tedavisi almıştı. Metilprednizolon tedavisini 2 mg/kg/gün başlangıç dozundan ve azaltarak 14 gün almışlardı. Hastaların %31,7'si aspirin tedavisini 4 mg/kg/gün dozundan ve 14 gün almışlardı. Hastaların %11,1'i enoksaparin tedavisini 2 mg/kg/gün dozundan ve 14 gün almışlardı. Aspirin tedavisi verilen hasta oranı Kawasaki hastalığı olan hastalarda daha yüksek olarak tespit edildi ( $p<0,001$ ).

Hastaların antibiyoterapi olarak en sık tekli Seftriakson (%68,0) aldığı tespit edildi.

## 7. KAYNAKLAR

1. Akgün EZ, Öncel S, Sönmez HE. Çocuklarda COVID-19'a ikincil gelişen multisistemik inflamatuvar sendrom. *Acta Medica Nicomedia* 2021;4(1):29-34.
2. Keleş YE, Çiftdoğan DY. Çocuklarda Çoklu Sistemik İnflamatuvar Sendrom. *Çocuk Dergisi*. 2021;21(1):74-82.
3. Mamishi S, Movahedi Z, Mohammadi M, Ziaee V, Khodabandeh M, Abdolsalehi MR, et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in 45 children: a first report from Iran. *Epidemiology & Infection*. 2020;148.
4. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(4):334-46.
5. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology clinical guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19: version 1. *Arthritis & Rheumatology*. 2020;72(11):1791-805.
6. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of rheumatology clinical guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in pediatric COVID-19: version 2. *Arthritis & Rheumatology*. 2021;73(4):e13-e29.
7. Tyrrell DA, Myint SH. Coronaviruses. *Medical Microbiology* 4th edition. 1996.
8. Fan Y, Zhao K, Shi Z-L, Zhou P. Bat coronaviruses in China. *Viruses*. 2019;11(3):210.
9. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England journal of medicine*. 2020.
10. Wu P, Hao X, Lau EH, Wong JY, Leung KS, Wu JT, et al. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(3):2000044.
11. Stoecklin SB, Rolland P, Silue Y, Mailles A, Campese C, Simondon A, et al. First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in France: surveillance, investigations and control measures, January 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(6):2000094.
12. WHO. COVID-19. 2022. <https://covid19.who.int/>.
13. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell*. 2020;181(4):894-904. e9.
14. Samavati L, Uhal BD. ACE2, much more than just a receptor for SARS-COV-2. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2020;10:317.
15. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). *Statpearls [internet]*. 2022.

16. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Annals of internal medicine*. 2020;172(9):577-82.
17. Tsai P-H, Lai W-Y, Lin Y-Y, Luo Y-H, Lin Y-T, Chen H-K, et al. Clinical manifestation and disease progression in COVID-19 infection. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2021;84(1):3-8.
18. Zhu J, Zhong Z, Ji P, Li H, Li B, Pang J, et al. Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis. *Family medicine and community health*. 2020;8(2):e000406.
19. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The lancet*. 2020;395(10223):507-13.
20. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH-T, Leung ST, Chin TW-Y, Lo CSY, et al. Frequency and distribution of chest radiographic findings in patients positive for COVID-19. *Radiology*. 2020;296(2):E72-E8.
21. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) CT findings: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American college of radiology*. 2020;17(6):701-9.
22. Nuccetelli M, Pieri M, Gisone F, Bernardini S. Combined anti-SARS-CoV-2 IgA, IgG, and IgM detection as a better strategy to prevent second infection spreading waves. *Immunological Investigations*. 2020:1-13.
23. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*. 2021;371(6529):eabf4063.
24. Team E. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19)—China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020;2(8):113.
25. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20200702.
26. Lee P-I, Hu Y-L, Chen P-Y, Huang Y-C, Hsueh P-R. Are children less susceptible to COVID-19? *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*. 2020;53(3):371.
27. Petter B. Why is COVID-19 so mild in children. *Acta Paediatrica*. 2020;109(6):1082-3.
28. Carsetti R, Quintarelli C, Quinti I, Mortari EP, Zumla A, Ippolito G, et al. The immune system of children: the key to understanding SARS-CoV-2 susceptibility? *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2020;4(6):414-6.
29. Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: a systematic review. *Pediatric pulmonology*. 2020;55(10):2565-75.
30. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: different points from adults. *Pediatric pulmonology*. 2020;55(5):1169-74.
31. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *The Lancet infectious diseases*. 2020;20(6):689-96.

32. Chen Z-M, Fu J-F, Shu Q, Chen Y-H, Hua C-Z, Li F-B, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World journal of pediatrics*. 2020;16(3):240-6.
33. Levin M. Childhood multisystem inflammatory syndrome—a new challenge in the pandemic. *Mass Medical Soc*; 2020. p. 393-5.
34. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(4):347-58.
35. Belot A, Antona D, Renolleau S, Javouhey E, Hentgen V, Angoulvant F, et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(22):2001010.
36. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) following SARS-CoV-2 infection: review of clinical presentation, hypothetical pathogenesis, and proposed management. *Children*. 2020;7(7):69.
37. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10239):1771-8.
38. Bağcı Z. Çocuklarda Multisistem Enflamatuvar Sendrom (MIS-C). In: Yakıncı C, editor. *Güncel Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları*. Ankara: Akademisyen Yayınevi; 2021. p. 139-50.
39. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children—United States, March–July 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(32):1074.
40. Carlin RF, Fischer AM, Pitkowsky Z, Abel D, Sewell TB, Landau EG, et al. Discriminating multisystem inflammatory syndrome in children requiring treatment from common febrile conditions in outpatient settings. *The Journal of pediatrics*. 2021;229:26-32. e2.
41. Uğur C, Mete UC, Ömeroğlu E. A Case of Multisystem Inflammatory Syndrome Due to SARS-CoV-2 Presenting With Acute Appendicitis Symptoms. *Cureus*. 2022;14(2).
42. Lishman J, Kohler C, de Vos C, van der Zalm MM, Itana J, Redfern A, et al. Acute Appendicitis in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children With COVID-19. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020;39(12):e472-e3.
43. Rouva G, Vergadi E, Galanakis E. Acute abdomen in multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *Acta Paediatrica*. 2022;111(3):467-72.
44. Aronoff SC, Hall A, Del Vecchio MT. The natural history of SARS-Cov-2 related multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): a systematic review. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;9(6):746-51.
45. Sabbour M, El-Swaify ST, Farrag N, Kamel M, Ali SH, Amir A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) temporally associated with SARS-CoV-2 infection: a scoping review of the literature. *medRxiv*. 2020.

46. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatric respiratory reviews*. 2021;38:51-7.
47. Matsubara D, Kauffman HL, Wang Y, Calderon-Anyosa R, Nadaraj S, Elias MD, et al. Echocardiographic findings in pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in the United States. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(17):1947-61.
48. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology clinical guidance for pediatric patients with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in COVID-19. Version 1. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, Nj)*. 2020.
49. WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 2020 <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.
50. CDC. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 2020 <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
51. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(17):e927-e99.
52. Rowley AH. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: two different illnesses with overlapping clinical features. *The Journal of Pediatrics*. 2020;224:129-32.
53. Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, Shulman ST, Ferrieri P, Freed M, et al. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation*. 1993;87(5):1776-80.
54. Torres JP, Izquierdo G, Acuña M, Pavez D, Reyes F, Fritis A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Report of the clinical and epidemiological characteristics of cases in Santiago de Chile during the SARS-CoV-2 pandemic. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;100:75-81.
55. Yasuhara J, Watanabe K, Takagi H, Sumitomo N, Kuno T. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric pulmonology*. 2021;56(5):837-48.
56. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *European journal of pediatrics*. 2021;180(7):2019-34.
57. Son MBF, Murray N, Friedman K, Young CC, Newhams MM, Feldstein LR, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children—initial therapy and outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(1):23-34.
58. Haslak F, Barut K, Durak C, Aliyeva A, Yildiz M, Guliyeva V, et al. Clinical features and outcomes of 76 patients with COVID-19-related multi-system inflammatory syndrome in children. *Clinical Rheumatology*. 2021;40(10):4167-78.

59. Payne AB, Gilani Z, Godfred-Cato S, Belay ED, Feldstein LR, Patel MM, et al. Incidence of multisystem inflammatory syndrome in children among US persons infected with SARS-CoV-2. *JAMA network open*. 2021;4(6):e2116420-e.
60. Yilmaz Ciftdogan D, Ekemen Keles Y, Cetin BS, Dalgic Karabulut N, Emiroglu M, Bagci Z, et al. COVID-19 associated multisystemic inflammatory syndrome in 614 children with and without overlap with Kawasaki disease-Turk MIS-C study group. *European Journal of Pediatrics*. 2022;181(5):2031-43.
61. Shobhavat L, Solomon R, Rao S, Bhagat I, Prabhu S, Prabhu S, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: Clinical features and management—Intensive care experience from a pediatric public hospital in Western India. *Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*. 2020;24(11):1089.
62. Gupta DCH S, Chopra MD N, Singh MD A, Gera R, Chellani MD H, Pandey PhD R, et al. Unusual Clinical Manifestations and Outcome of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in a Tertiary Care Hospital of North India. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2021;67(1):fmaa127
63. Pawar R, Gavade V, Patil N, Mali V, Girwalkar A, Tarkasband V, et al. Neonatal multisystem inflammatory syndrome (MIS-N) associated with prenatal maternal SARS-CoV-2: a case series. *Children*. 2021;8(7):572.
64. Divekar AA, Patamasucon P, Benjamin JS. Presumptive neonatal multisystem inflammatory syndrome in children associated with coronavirus disease 2019. *American journal of perinatology*. 2021;38(06):632-6.
65. Abrams JY, Oster ME, Godfred-Cato SE, Bryant B, Datta SD, Campbell AP, et al. Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2021;5(5):323-31.
66. Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, Friedman KG, Lo J, Roberts JE, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *The Journal of clinical investigation*. 2020;130(11):5942-50.
67. Piram M. Epidemiology of Kawasaki disease in Europe. *Frontiers in pediatrics*. 2021; 9:673554, doi.org/10.3389/fped.2021.673554.
68. Hassan HM, Sasi MM, Elfakhrei RA, Alaneezi HMA, Elfakhri AA, Sulaiman Y. COVID-19 Pandemic and Increased Frequency of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children/Benghazi 2020. *Corona Pandemic Conference: The Fallouts and Measures to Manag*, The University of Benghazi - Libya, 2021.
69. Türe M, Kan A, Akın A, Yılmaz K, Şen V. Multisystem inflammatory syndrome in children: A single-center experience. *Pediatrics International*. 2021;63(9):1062-8.
70. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;324(3):259-69.
71. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

infection (MIS-C): a multi-institutional study from New York City. *The Journal of pediatrics*. 2020;224:24-9.

72. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: a systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020;26:100527.

73. Corwin DJ, Sartori LF, Chiotos K, John ARO, Cohn K, Bassiri H, et al. Distinguishing multisystem inflammatory syndrome in children from Kawasaki disease and benign inflammatory illnesses in the SARS-CoV-2 pandemic. *Pediatric emergency care*. 2020;36(11):554.

74. Sanil Y, Misra A, Safa R, Blake JM, Eddine AC, Balakrishnan P, et al. Echocardiographic indicators associated with adverse clinical course and cardiac sequelae in multisystem inflammatory syndrome in children with coronavirus disease 2019. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2021;34(8):862-76.

75. Bar-Meir M, Guri A, Godfrey ME, Shack AR, Hashkes PJ, Goldzweig O, et al. Characterizing the differences between multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease. *Scientific Reports*. 2021;11(1):1-5.

76. Yu JJ. Diagnosis of incomplete Kawasaki disease. *Korean journal of pediatrics*. 2012;55(3):83.

77. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *bmj*. 2020;369.

78. Martin A, Otto T, Smith T. A Case of COVID-19 Mimicking Acute Appendicitis in Multi-System Inflammatory Syndrome. *Cureus*. 2021;13(6).

79. Jackson RJ, Chavarria HD, Hacking SM. A case of multisystem inflammatory syndrome in children mimicking acute appendicitis in a COVID-19 pandemic area. *Cureus*. 2020;12(9).

80. Zhao Y, Yin L, Patel J, Tang L, Huang Y. The inflammatory markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and adolescents associated with COVID-19: A meta-analysis. *Journal of medical virology*. 2021;93(7):4358-69.

81. Zhao Y, Patel J, Huang Y, Yin L, Tang L. Cardiac markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in COVID-19 patients: A meta-analysis. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2021;49:62-70.

82. Hameed S, Elbaaly H, Reid CE, Santos RM, Shivamurthy V, Wong J, et al. Spectrum of imaging findings at chest radiography, US, CT, and MRI in multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Radiology*. 2021;298(1):E1-E10.

83. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020;142(5):429-36.

84. Rubens JH, Akindele NP, Tschudy MM, Sick-Samuels AC. Acute covid-19 and multisystem inflammatory syndrome in children. *bmj*. 2021;372.